



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 23 SEP. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

II. Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов».

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

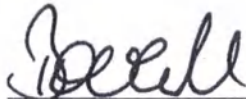
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 September 2022
i.V.



Christian Bovenkerk
Project Manager Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF			SYSTEM
09005706190	09005706500	300	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CA 72-4	10225

Обратите внимание:

Значение CA 72-4, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. Поэтому в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать используемый метод тестирования CA 72-4. Показатели CA 72-4, определенные в анализируемых образцах с использованием различных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CA 72-4 был изменен, то значения CA 72-4, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест в частности служит вспомогательным средством при терапевтическом мониторинге рака желудка и яичника.

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

Теоретическое обоснование

Опухоль-ассоциированный гликопротеин (TAG) 72, также известный как CA 72-4, представляет собой белок муцин с высокой молекулярной массой (около 200-400 кД) и обнаруживается на поверхности многих опухолевых клеток, включая клетки опухолей желудка, яичников, молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы.¹ Комплекс на основе антитела, специфичного к TAG 72, был предложен в качестве противоопухолевого агента при раке яичников и предстательной железы.²

Повышенные уровни CA 72-4 в сыворотке крови в основном наблюдаются у пациентов с раком желудка,^{3,4} но также могут выявляться при некоторых доброкачественных заболеваниях, например при пневмонии, панкреатите, циррозе печени и кисте яичника.⁵ Наиболее важным преимуществом CA 72-4 является возможность на основе этого параметра дифференцировать злокачественные и доброкачественные заболевания желудка и яичников.^{3,6}

Рак желудка и рак яичников:

Имеются данные, что при раке желудка клиническая чувствительность CA 72-4 составляет 33 %.⁷ Мониторинг эффективности лечения и течения заболевания у пациентов с раком желудка и яичников является основным показанием для назначения исследования на CA 72-4. После хирургического вмешательства уровень CA 72-4 возвращается к норме и остается в диапазоне нормальных значений, если опухолевой ткани не остается.⁸

Имеются данные, что при раке яичников клиническая чувствительность составляет 47-76 %.⁹ Клиническая чувствительность CA 72-4 особенно выражено превышает клиническую чувствительность CA 125 при муцинозном раке яичника.

В тесте Elecsys CA 72-4 для определения муцина TAG 72 используются два моноклональных антитела:¹⁰

- Моноклональное антитело B72.3, специфичное к мембранному экстракту метастазов рака молочной железы,¹¹ и
- Моноклональное антитело CC49, специфичное к высокоочищенному TAG 72.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 18 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к CA 72-4 (CC49), и специфичное к CA 72-4 моноклональное антитело (B72.3), меченное рутениевым комплексом^a, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как CA72-4.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 14.1 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-CA 72-4-Ат-биотин, 1 флакон, 16.7 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к CA 72-4 (CC49; мышиное), 1 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.8;
консервант.
- R2 Анти-CA 72-4-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 16.7 мл:
Моноклональное антитело к CA 72-4 (B72.3; мышиное), меченное рутениевым комплексом, 6 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.8; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для *in vitro* диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

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

Стабильность: 30 дней при 2-8 °C, 24 часа при 20-25 °C, 90 дней при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 09175130190, CA 72-4 CalSet, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e** 402 и **cobas e** 801:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: данный метод стандартизирован относительно метода Enzyun-Test CA 72-4.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты **cobas e** на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, данными контроля качества за пределами установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Tumor Marker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы. Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца (в Е/мл или в кЕ/л).

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.4 Е/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 4 Е/мл, в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов с концентрацией от > 4 до 100 Е/мл и в пределах ± 12 % от исходного значения для образцов с концентрацией > 100 Е/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях CA 72-4 до 15000 Е/мл.

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

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

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Карбоплатин	1000
Цисплатин	225
Циклофосфамид	1000
Доксорубин	75
Этопозид	400
5-фторурацил	500
Метотрексат	1000
Митомин	25
Таксол	5.5

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Тамоксифен	50

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

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

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

Пределы и диапазоны измерений**Диапазон измерений**

$0.5-250$ Е/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.5 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 250 Е/мл (или до 500 Е/мл для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.5 Е/мл

Предел обнаружения = 1.0 Е/мл

Предел количественного определения = 1.5 Е/мл

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

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

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

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

Разведение

Образцы с концентрациями CA 72-4 выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется автоматически анализаторами или вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 110 Е/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Обратите внимание: Для образцов, значения которых выходят за пределы диапазона измерений, наблюдалась зависящая от образца нелинейность разведений.

Ожидаемые значения

Внешние исследования с помощью теста Elecsys CA 72-4 в клинических центрах Бельгии, Германии и внутренние исследования компании Roche дали следующие результаты в общей сложности у 635 здоровых пациентов:

6.9 Е/мл (95 % перцентилей)

$5.6-8.2$ Е/мл (95 % доверительный интервал перцентиля)¹²

Elecsys CA 72-4

Статус: многоцентровое исследование Elecsys CA 72-4; исследование № B99P026, 7/2001

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение мМЕ/мл	Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	3.79	0.051	1.3	0.112	3.0
Сыворотка крови человека 2	5.31	0.082	1.5	0.136	2.6
Сыворотка крови человека 3	5.89	0.115	2.0	0.155	2.6
Сыворотка крови человека 4	124	1.20	1.0	2.26	1.8
Сыворотка крови человека 5	203	2.75	1.4	3.88	1.9
PreciControl TM ^{b)} 1	4.91	0.078	1.6	0.113	2.3
PreciControl TM2	54.3	0.555	1.0	1.10	2.0

b) TM = Tumor Marker (Опухолевый маркер)

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys CA 72-4, [REF] 07324910190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 141

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.945x + 0.0564$$

$$y = 0.936x + 0.223$$

$$t = 0.963$$

$$r = 0.996$$

Концентрации в образцах составляли от 0.766 до 223 Е/мл.

При сравнении теста Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 143

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.067x + 0.0262$$

$$y = 1.047x + 0.220$$

$$t = 0.972$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.531 до 229 Е/мл.

Аналитическая специфичность

В тесте на определение онкомаркера Elecsys CA 72-4 применяются моноклональные антитела B72.3 и CC49, которые можно приобрести только у компании Fujirebio Diagnostics, ее лицензиатов и представителей. Технические характеристики тестов, в которых используются эти антитела, не могут применяться к тестам, в которых используются другие антитела.

Список литературы

- Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, et al. Generation and characterization of B72.3 2nd generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. Cancer Res 1988;48(16):4588-4596.
- Scott MA, Akhurst T, Lee F-T, et al. Phase I safety and biodistribution study of 124I-PEG-AVP0458 diiodide in patients with TAG-72 positive ovarian and prostate cancer. In: Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(15):Abstract nr CT238.
- Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. CA 72-4 Serum Marker - A New Tool in the Management of Carcinoma Patients. Cancer Invest 1995;13(2):227-238.
- Filella X, Fuster J, Molina R, et al. TAG-72, CA 19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. Acta Oncologica 1994;33(7):747-751.
- Filella X, Molina R, Jo J, et al. Tumor associated glycoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant and malignant disease. Bull Cancer 1992;79:271-277.
- Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in the Serodiagnosis of Gastrointestinal Malignancies. Scand J Gastroenterol 1989;24:745-750.
- Yang A-P, Liu J, Lei H-Y, et al. CA 72-4 combined with CEA, CA-125 and CA 19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. Clin Chim Acta 2014;437:183-86.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of CEA, CA 19-9 and 72-4 in Gastric Carcinoma. Anticancer Res 1997;17:2903-2907.
- Hasholzer U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Clinical significance of the tumor markers CA 125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma. Int J Cancer (Pred Oncol) 1996;69(4):329-334.
- Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res 1986;46:850-857.
- Colcher D, Horan Hand P, Nuti M, et al. A Spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. Proc Natl Acad Sci 1981;78(5):3199-3208.
- Hahn GJ, Meeker WQ. Statistical Intervals: A Guide for Practitioners. John Wiley & Sons, Inc. New York 1991.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



Антитела CA 72-4, используемые в продуктах CA 72-4 компании Roche, лицензированы компанией Fujirebio Diagnostics, Inc.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Elecsys CA 72-4

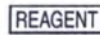
cobas®

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках
представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

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

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

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

© 2020, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест в частности служит вспомогательным средством при терапевтическом мониторинге рака желудка и яичника.

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

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая специфичность

В состав реагента входят высокоспецифичные моноклональные антитела, направленные против конкретного эпитопа. Из-за природы используемых в производстве антител любая перекрестная реактивность полностью отсутствует или пренебрежительно мала.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,0 Е/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 4–25 Е/мл в пределах 85 - 115%, для диапазоне концентраций от 25 - 250 Е/мл в пределах 90 - 110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %.

Тест на открытие

Восстановление равных объемах образца 1 (Cal 1 CA72-4) и образца 2 (Cal 2 CA72-4) находится в пределах не более чем 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентрации Е/мл
20%	10 - 45
50%	60 - 110
80%	130 - 210

pH

R1 6,65 - 6,85 (при 25 °C)

R2 6,65 - 6,85 (при 25 °C)

M 7,1 - 7,4

Плотность

R1 0,941-1,151 г/см³

R2 0,941-1,151 г/см³

M 1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 21 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов.

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

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

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

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

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе 14,1 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 16,7 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 16,7 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): 26 мл ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка) :

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ± 10%

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x

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

ширина x высота): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 135 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратиться к инструкции по применению		Только для диагностики in vitro
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с кодом уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Уникальный идентификатор товара		Осторожно

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Обозначение: Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (300)
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Обозначение, что изделие предназначено только для диагностики in vitro
8. Знак CE с кодом уполномоченного органа
9. Температурный диапазон
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя
18. Уникальный идентификатор товара
19. Кодовые обозначения опасностей: H317
20. Кодовое обозначение мер предосторожности: P261, P272, P280
21. Кодовое обозначение ответных мер: P333+P313, P362+P364, P501
22. Предупреждение: Осторожно

Маркировка кассеты с реагентами

- 1) Наименование
- 2) Каталожный номер
- 3) Обозначение: Содержимое набора
- 4) QR-код
- 5) Обозначение: только для диагностики in vitro

- 6) Номер лота
- 7) Срок годности
- 8) Номер аппликации
- 9) Обозначение: Содержит достаточно для n-испытаний (300)
- 10) Температурные ограничения
- 11) Логотип изготовителя
- 12) Кодовые обозначения опасностей: H317
- 13) Предупреждение: Осторожно

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов.

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17598 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

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

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

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

Кат. номер 09005706190

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

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

Условия транспортировки

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и

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

окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями. Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при

использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

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

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Модули иммунохимических cobas e:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e502/701/702 и cobas e 602/e 801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e 503 и cobas e 801).

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas e 303, cobas e 402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CA 72-4 CalSet cobas e analyzers), регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17604.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)]

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys CA 72-4

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

II. Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 300 тестов».

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Кристиан Бовенкерк

(Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

Список литературы

- 1 Мураро Р., Куроки М., Вундерлих Д. (Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D) и др. "Получение и характеристика моноклональных антител В72.3 2-го поколения, реагирующих с опухоль-ассоциированным гликопротеином 72 антигена". Журнал "Исследования рака" 1988;48(16):4588-4596.
- 2 Скотт М.А., Акхурст Т., Ли Ф.-Т. (Scott MA, Akhurst T, Lee F-T) и др. "Исследование безопасности и биораспределения диатела 124I-PEG-AVP0458 в I фазе у пациентов с TAG-72-позитивным раком яичников и простаты". В: "Материалы 106-го ежегодного собрания Американской ассоциации по изучению рака"; 2015 Апр 18-22; Филадельфия, Пенсильвания. Филадельфия (Пенсильвания): AACR; Журнал "Исследования рака" 2015;75(15):Аннотация нр СТ238.
- 3 Гуаданьи Ф., Роселли М., Козимелли М. (Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M) и др. "Сывороточный маркер СА 72-4 - новый инструмент в ведении пациентов с карциномой". Журнал "Исследования рака" 1995;13(2):227-238.
- 4 Филелла К., Фюстер Д., Молина Р. (Filella X, Fuster J, Molina R) и др. "TAG-72, СА 19-9 и СЕА как опухолевые маркеры при раке желудка". Журнал "Протоколы онкологии" 1994;33(7):747-751.
- 5 Филелла К., Молина Р., Джо Д. (Filella X, Molina R, Jo J) и др. "Уровень опухоль-ассоциированного гликопротеина 72 (TAG 72) у пациентов с незлокачественными и злокачественными заболеваниями". Журнал "Бычий рак" 1992;79:271-277.
- 6 Хептнер Д., Домшке С., Домшке В. (Heptner G, Domschke S, Domschke W). "Сравнение СА 72-4 с СА 19-9 и карциноэмбриональным антигеном в серодиагностике злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта". "Скандинавский журнал гастроэнтерологии" 1989;24:745-750.
- 7 Янг А.-П., Лиу Д., Лей Х.-И. (Yang A-P, Liu J, Lei H-Y) и др. "СА 72-4 в сочетании с СЕА, СА-125 и СА 19-9 повышает чувствительность ранней диагностики рака желудка". Журнал "Протоколы клинической химии" 2014;437:183-86.
- 8 Рейтер В., Штибер П., Петер К. (Reiter W, Stieber P, Reuter C) и др. "Прогностическое значение предоперационных сывороточных уровней СЕА, СА 19-9 и 72-4 при раке желудка". Журнал "Противораковые исследования" 1997;17:2903-2907.
- 9 Хашолзнер У., Баумгартнер Л., Штибер П. (Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P) и др. "Клиническое значение опухолевых маркеров СА 125 II и СА 72-4 при карциноме яичников". "Международный журнал рака (Pred Oncol)" 1996;69(4):329-334.
- 10 Джонсон В.Д., Шлом Д., Патерсон А.Д. (Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ) и др. "Анализ человеческого опухоль-ассоциированного гликопротеина (TAG-72), идентифицированного моноклональным антителом В72.3". Журнал "Исследования рака" 1986;46:850-857.
- 11 Колчер Д., Хоран Ханд П., Нути М. (Colcher D, Horan Hand P, Nuti M) и др. "Спектр моноклональных антител, реагирующих с клетками опухоли молочной железы человека". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1981;78(5):3199-3208.
- 12 Хан Д.Д., Микер В.К. (Hahn GJ, Meeker WQ). "Статистические интервалы: Руководство для практиков". Изд-во "Джон Вилей энд Санс, Инк." (John Wiley & Sons, Inc.) Нью Йорк 1991.
- 13 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого апреля две тысячи двадцать третьего года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 5-2614.

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



М.А. Бабушкин

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.

М.А. Бабушкин





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 23 SEP. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

«Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

I. Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов».

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

РАЗРАБОТЧИК:

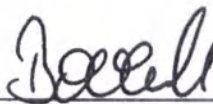
**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 22 September 2022

i.V.



Christian Bovenkerk

Project Manager Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116

D-68305 Mannheim

2022

REF		Σ	SYSTEM
09005692190	09005692500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2510

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 307

Обратите внимание

Значение CA 72-4, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. Поэтому в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать используемый метод тестирования CA 72-4. Показатели CA 72-4, определенные в анализируемых образцах с использованием различных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной. Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CA 72-4 был изменен, то значения CA 72-4, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест в частности служит вспомогательным средством при терапевтическом мониторинге рака желудка и яичника.

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

Теоретическое обоснование

Опухоль-ассоциированный гликопротеин (TAG) 72, также известный как CA 72-4, представляет собой белок муцин с высокой молекулярной массой (около 200-400 кД) и обнаруживается на поверхности многих опухолевых клеток, включая клетки опухолей желудка, яичников, молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы.¹ Комплекс на основе антитела, специфичного к TAG 72, был предложен в качестве противоопухолевого агента при раке яичников и предстательной железы.²

Повышенные уровни CA 72-4 в сыворотке крови в основном наблюдаются у пациентов с раком желудка,^{3,4} но также могут выявляться при некоторых доброкачественных заболеваниях, например при пневмонии, панкреатите, циррозе печени и кисте яичника.⁵ Наиболее важным преимуществом CA 72-4 является возможность на основе этого параметра дифференцировать злокачественные и доброкачественные заболевания желудка и яичников.^{3,6}

Рак желудка и рак яичника:

Имеются данные, что при раке желудка клиническая чувствительность CA 72-4 составляет 33 %.⁷ Мониторинг эффективности лечения и течения заболевания у пациентов с раком желудка и яичников является основным показанием для назначения исследования на CA 72-4. После хирургического вмешательства уровень CA 72-4 возвращается к норме и остается в диапазоне нормальных значений, если опухолевой ткани не остается.⁸

Имеются данные, что при раке яичников клиническая чувствительность составляет 47-76 %.⁹ Клиническая чувствительность CA 72-4 особенно выражено превышает клиническую чувствительность CA 125 при муцинозном раке яичника.

В тесте Elecsys CA 72-4 для определения муцина TAG 72 используются два моноклональных антитела:¹⁰

- Моноклональное антитело B72.3, специфичное к мембранному экстракту метастазов рака молочной железы,¹¹ и
- моноклональное антитело CC49, специфичное к высокоочищенному TAG 72.

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к CA 72-4 (CC49), и специфичное к CA 72-4 моноклональное антитело (B72.3), меченное рутениевым комплексом^{a)}, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как CA72-4.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-CA 72-4-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к CA 72-4 (CC49; мышиное) 1 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.8; консервант.
- R2 Анти-CA 72-4-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
Моноклональное антитело к CA 72-4 (B72.3; мышиное), меченное рутениевым комплексом, 6 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.8; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:

в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

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

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

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

Стабильность: 24 часа при 20-25 °C, 30 дней при 2-8 °C, 90 дней при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

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

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 09175130190, CA 72-4 CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилюент для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 411**:
 - REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
 - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
 - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
 - REF 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
 - REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
 - REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
 - REF 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов
- Дополнительные материалы для анализаторов **cobas e 601** и **cobas e 602**:
 - REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
 - REF 03027651001, SysClean Adapter M

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

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
 - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- Дополнительный материал для всех анализаторов:
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

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

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

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

Калибровка

Прослеживаемость: данный метод стандартизирован относительно метода Enzygnun-Test CA 72-4.

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

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

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 7 дней (при использовании одного и того же реагента на борту анализатора)
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Tumor Marker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца (в Е/мл или в кЕ/л).

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.4 Е/мл от исходного значения для образцов с концентрацией ≤ 4 Е/мл, в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией от > 4 до 100 Е/мл и в пределах $\pm 12\%$ от исходного значения для образцов с концентрацией > 100 Е/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях CA 72-4 до 15000 Е/мл.

In vitro были протестированы 27 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.500 – 250 Е/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.500 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 250 Е/мл (или до 500 Е/мл для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.5 Е/мл

Предел обнаружения = 1.0 Е/мл

Предел количественного определения = 1.5 Е/мл

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

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

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

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

Разведение

Образцы с концентрациями CA 72-4 выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal 2. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 110 Е/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Обратите внимание: Для образцов, значения которых выходят за пределы диапазона измерений, наблюдалась зависящая от образца нелинейность разведений.

Ожидаемые значения

В расширенных исследованиях с помощью теста Elecsys CA 72-4 в клинических центрах Бельгии, Германии и во внутренних исследованиях компании Roche в общей сложности у 635 здоровых пациентов были получены следующие результаты:

6.9 Е/мл (95 % перцентиль)

5.6 – 8.2 Е/мл (95 % доверительный интервал перцентилей)¹²

Статус: многоцентровое исследование Elecsys CA 72-4; исследование № B99P026, 7/2001

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение мМЕ/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	3.74	0.081	2.2	0.157	4.2
Сыворотка крови человека 2	5.18	0.080	1.5	0.246	4.8
Сыворотка крови человека 3	5.75	0.091	1.6	0.264	4.6
Сыворотка крови человека 4	137	2.57	1.9	7.00	5.1
Сыворотка крови человека 5	243	3.98	1.6	14.2	5.8
PreciControl TM ^{b)} 1	4.45	0.074	1.7	0.190	4.3
PreciControl TM2	53.3	1.14	2.1	2.99	5.6

b) TM = Tumor Marker (Опухолевый маркер)

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение мМЕ/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) мМЕ/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	3.51	0.044	1.3	0.116	3.3
Сыворотка крови человека 2	4.89	0.058	1.2	0.154	3.2
Сыворотка крови человека 3	5.44	0.064	1.2	0.183	3.4
Сыворотка крови человека 4	133	1.72	1.3	4.89	3.7
Сыворотка крови человека 5	236	2.80	1.2	8.34	3.5
PreciControl TM1	4.32	0.051	1.2	0.134	3.1
PreciControl TM2	51.0	0.797	1.6	1.70	3.3

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys CA 72-4, [REF] 11776258122, (y) и метода Enzygnun-Test CA 72-4 (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 144

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.93x - 1.59$$

$$y = 0.95x - 1.43$$

$$r = 0.877$$

$$r = 0.954$$

Концентрации в образцах составляли от 0.3 до 87 Е/мл.

При сравнении теста Elecsys CA 72-4, [REF] 09005692190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys CA 72-4, [REF] 11776258122 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (Е/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 147

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.998x - 0.218$$

$$y = 1.006x - 0.430$$

$$r = 0.985$$

$$r = 1.000$$

Концентрации в образцах составляли от 0.767 до 241 Е/мл.

Аналитическая специфичность

В тесте на определение онкомаркера Elecsys CA 72-4 применяются моноклональные антитела B72.3 и CC49, которые можно приобрести только у компании Fujirebio Diagnostics, ее лицензиатов и представителей. Технические характеристики тестов, в которых используются эти антитела, не могут применяться к тестам, в которых используются другие антитела.

Список литературы

- Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, et al. Generation and characterization of B72.3 2nd generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. Cancer Res 1988;48(16):4588-4596.
- Scott MA, Akhurst T, Lee F-T, et al. Phase I safety and biodistribution study of 124I-PEG-AVP0458 diabody in patients with TAG-72 positive ovarian and prostate cancer. In: Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(15):Abstract nr CT238.
- Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. CA 72-4 Serum Marker - A New Tool in the Management of Carcinoma Patients. Cancer Invest 1995;13(2):227-238.
- Filella X, Fuster J, Molina R, et al. TAG-72, CA 19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. Acta Oncologica 1994;33(7):747-751.
- Filella X, Molina R, Jo J, et al. Tumor associated glycoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant and malignant disease. Bull Cancer 1992;79:271-277.
- Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in the Serodiagnosis of Gastrointestinal Malignancies. Scand J Gastroenterol 1989;24:745-750.
- Yang A-P, Liu J, Lei H-Y, et al. CA 72-4 combined with CEA, CA-125 and CA 19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. Clin Chim Acta 2014;437:183-86.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of CEA, CA 19-9 and 72-4 in Gastric Carcinoma. Anticancer Res 1997;17:2903-2907.
- Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Clinical significance of the tumor markers CA 125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma. Int J Cancer (Pred Oncol) 1996;69(4):329-334.
- Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res 1986;46:850-857.
- Colcher D, Horan Hand P, Nuti M, et al. A Spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. Proc Natl Acad Sci 1981;78(5):3199-3208.
- Hahn GJ, Meeker WQ. Statistical Intervals: A Guide for Practitioners. John Wiley & Sons, Inc. New York 1991.

Elecsys CA 72-4

cobas®

- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



CA 72-4 является зарегистрированной торговой маркой Fujirebio Diagnostics, Inc.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

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

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

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

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест в частности служит вспомогательным средством при терапевтическом мониторинге рака желудка и яичника.

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

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая специфичность

В состав реагента входят высокоспецифичные моноклональные антитела, направленные против конкретного эпитопа. Из-за природы используемых в производстве антител любая перекрестная реактивность полностью отсутствует или пренебрежительно мала.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,0 Е/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 4–25 Е/мл в пределах 85 - 115%, в диапазоне концентраций от 25 - 250 Е/мл в пределах 90 - 110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %.

Тест на открытие

Восстановление равных объемов образца 1 (Cal 1 CA72-4) и образца 2 (Cal 2 CA72-4) находится в пределах не более чем 90-110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентрации Е/мл
20%	10 - 45
50%	60 - 110
80%	130 - 210

pH

R1	6,65 - 6,85 (при 25 °C)
R2	6,65 - 6,85 (при 25 °C)
M	7,1 - 7,4

Плотность

R1	0,941-1,151 г/см ³
R2	0,941-1,151 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 21 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов.

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

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

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

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

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе 6,5 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 8 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 8 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

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

Толщина стенки 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка) :

Длина (всей крышки) 28 мм± 0,2мм

Ширина (всей крышки) 28мм± 0,2мм

Высота (всей крышки) Не более 19,9 мм

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95мм ±10% ×46 мм ±10% ×114 мм ±10%

Вес: 139 г ±10%

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

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с кодом уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Уникальный идентификатор товара		Осторожно

- Срок годности
- Температурный диапазон
- Предупреждение только для диагностики *in vitro*
- QR-код
- Логотип изготовителя
- Кодовые обозначения опасностей: H317
- Предупреждение: Осторожно

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17598 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

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

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

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

Кат. номер 09005692190

Маркировка картонной упаковки

- Наименование
- Каталожный номер
- Содержимое
- Обозначение: Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
- Название и адрес производителя
- Страна происхождения
- Обозначение, что изделие предназначено только для диагностики *in vitro*
- Знак CE с кодом уполномоченного органа
- Температурный диапазон
- Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
- Номер лота
- Срок годности
- Дата производства
- Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
- QR – код
- Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
- Логотип изготовителя
- Уникальный идентификатор товара
- Кодовые обозначения опасностей: H317
- Кодовое обозначение мер предосторожности: P261, P272, P280
- Кодовое обозначение ответных мер: P333+P313, P362+P364, P501
- Предупреждение: Осторожно

Маркировка кассеты с реагентами

- Наименование
- ACN (номер теста)
- Каталожный номер
- Состав
- Обозначение: Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов (100)
- Номер лота

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

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

Условия транспортировки

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

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

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

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

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ. По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Анализаторы и модули иммунохимических cobas e:

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

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas с 502/701/702 и cobas e 602/e 801).

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas с 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения ракового антигена CA 72-4 в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CA 72-4 CalSet cobas e analyzers), регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17604.

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 23 сентября 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys CA 72-4

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

I. Реагенты в кассете для количественного определения ракового антигена СА 72-4 в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CA 72-4 cobas e analyzers), вариант исполнения на 100 тестов».

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 22 сентября 2022 года

От имени

[подпись]

Кристиан Бовенкерк

(Christian Bovenkerk)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Мураро Р., Куроки М., Вундерлих Д. (Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D) и др. "Получение и характеристика моноклональных антител В72.3 2-го поколения, реагирующих с опухоль-ассоциированным гликопротеином 72 антигена". Журнал "Исследования рака" 1988;48(16):4588-4596.
- 2 Скотт М.А., Акхурст Т., Ли Ф.-Т. (Scott MA, Akhurst T, Lee F-T) и др. "Исследование безопасности и биораспределения диатела 124I-PEG-AVP0458 в I фазе у пациентов с TAG-72-позитивным раком яичников и простаты". В: "Материалы 106-го ежегодного собрания Американской ассоциации по изучению рака"; 2015 Апр 18-22; Филадельфия, Пенсильвания. Филадельфия (Пенсильвания): AACR; Журнал "Исследования рака" 2015;75(15):Аннотация nr CT238.
- 3 Гуаданьи Ф., Роселли М., Козимелли М. (Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M) и др. "Сывороточный маркер СА 72-4 - новый инструмент в ведении пациентов с карциномой". Журнал "Исследования рака" 1995;13(2):227-238.
- 4 Филелла К., Фюстер Д., Молина Р. (Filella X, Fuster J, Molina R) и др. "TAG-72, СА 19-9 и СЕА как опухолевые маркеры при раке желудка". Журнал "Протоколы онкологии" 1994;33(7):747-751.
- 5 Филелла К., Молина Р., Джо Д. (Filella X, Molina R, Jo J) и др. "Уровень опухоль-ассоциированного гликопротеина 72 (TAG 72) у пациентов с незлокачественными и злокачественными заболеваниями". Журнал "Бычий рак" 1992;79:271-277.
- 6 Хептнер Д., Домшке С., Домшке В. (Heptner G, Domschke S, Domschke W). "Сравнение СА 72-4 с СА 19-9 и карциноэмбриональным антигеном в серодиагностике злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта". "Скандинавский журнал гастроэнтерологии" 1989;24:745-750.
- 7 Янг А.-П., Лиу Д., Лей Х.-И. (Yang A-P, Liu J, Lei H-Y) и др. "СА 72-4 в сочетании с СЕА, СА-125 и СА 19-9 повышает чувствительность ранней диагностики рака желудка". Журнал "Протоколы клинической химии" 2014;437:183-86.
- 8 Рейтер В., Штибер П., Петер К. (Reiter W, Stieber P, Reuter C) и др. "Прогностическое значение предоперационных сывороточных уровней СЕА, СА 19-9 и 72-4 при раке желудка". Журнал "Противораковые исследования" 1997;17:2903-2907.
- 9 Хашолзнер У., Баумгартнер Л., Штибер П. (Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P) и др. "Клиническое значение опухолевых маркеров СА 125 II и СА 72-4 при карциноме яичников". "Международный журнал рака (Pred Oncol)" 1996;69(4):329-334.
- 10 Джонсон В.Д., Шлом Д., Патерсон А.Д. (Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ) и др. "Анализ человеческого опухоль-ассоциированного гликопротеина (TAG-72), идентифицированного моноклональным антителом В72.3". Журнал "Исследования рака" 1986;46:850-857.
- 11 Колчер Д., Хоран Ханд П., Нути М. (Colcher D, Horan Hand P, Nuti M) и др. "Спектр моноклональных антител, реагирующих с клетками опухоли молочной железы человека". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1981;78(5):3199-3208.
- 12 Хан Д.Д., Микер В.К. (Hahn GJ, Meeker WQ). "Статистические интервалы: Руководство для практиков". Изд-во "Джон Вилей энд Санс, Инк." (John Wiley & Sons, Inc.) Нью Йорк 1991.
- 13 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Батова Валерия Андреевна

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized capital letter 'B' followed by a smaller capital letter 'A' and a long horizontal stroke.

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого апреля две тысячи двадцать третьего года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Батовой Валерии Андреевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 5-2616.

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



М.А. Бабушкин

Handwritten signature in blue ink.

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.

М.А. Бабушкин



Handwritten signature in blue ink.

