



Declaration of Summary Technical Document

To Whom It May Concern.

I, Nanette Canepa, as duly authorized Staff Regulatory Affairs at, and on behalf of Beckman Coulter Inc., to the best of my knowledge hereby declare that the attached document is a true copy of the Summary Technical Document which is included with this registration dossier to provide supporting information for product registration purposes for the below listed products.

Product Name

UniCel DxH 900 Cellular Analysis System

Authorized Signatory:

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document, to which this certificate is attached and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California)

ss

County of Orange)

On Wednesday, July 26, 2023 before me, Xochitl Meraz, Notary Public, personally appeared Nanette Canepa, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signatures on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public





Система клеточного анализа
UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями
Медицинское изделие для диагностики *in vitro*
Обзор технической документации

Содержание настоящего файла подготовлено в соответствии с Директивой Совета 98/79/EC.

Редакция	Описание	Составитель	Дата
A	Первоначальная версия	Роузи Дезайас-Артилес (Rosie Dezayas-Artiles)	3 июля 2018 г.
AB	Изменены контактные данные с Роузи Дезайас-Артилес (Rosie Dezayas-Artiles) на Марису Паглис (Marisa Pugliese) Обновлен каталожный номер, включили C11478 Включили в раздел «Краткое описание» LDW и MDW параметры Включили ESLd в раздел Корреспонденция перед подачей заявки В Раздел 5.1.: Предназначение/ Показания к применению добавлен Ранний индикатор сепсиса Обновлен раздел 13 Верификация и валидация программного обеспечения Добавлено Приложение В: Декларация о соответствии Добавлено приложение С: ИСО Сертификат Добавлено приложение D: Сертификат свободной продажи Добавлено Приложение Е: Спецификация упаковки инструмента Добавлено приложение F: Добавлена блок-схема производственного процесса Незначительные изменения формата	Мариса Паглис (Marisa Pugliese)	4 февраля 2020 г.

Стр. i

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

Сведения об изготовителе

Контактное лицо:	Мариса Паглис (Marisa Pugliese) Специалист по нормативному регулированию Телефон: 305-380-3002 Эл. почта: MPugliese@beckman.com
Второе контактное лицо:	Радха Гулабсингх (Radha Goolabsingh) Директор по нормативному регулированию Телефон: 305-380-2584 Эл. почта: rgoolabsingh@beckman.com
Официальный производитель:	Бекмен Культер Инк. 250, S. Kraemer Blvd; Brea, CA (Бреа, Калифорния), 92821 США
Производственная площадка:	Бекмен Культер Инк. 11800 S.W. 147 Ave Miami, FL (Майами, Флорида), 33196 США
Контрактный производитель:	Отсутствует
Наименование изделия:	Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями
Артикул:	Дилуэнт DxH Coulter: 628017 Лизирующий реагент DxH Cell Lyse Coulter (1 л): 628018 Лизирующий реагент DxH Cell Lyse Coulter (5 л): 628019 Набор реагентов для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack Coulter: 628020 Набор реагентов для анализа ретикулоцитов DxH Retic Coulter: 628021 Очиститель DxH Coulter (5 л): 628022 Очиститель DxH Coulter (10 л): 628023 Клеточный контроль 6C Coulter (12X): 628027 Клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control: C07297 Контроль биологических жидкостей Coulter: 628030 Контроль Latron CP-X Coulter: 628024 Клеточный контроль Retic-X Coulter: 628028 Набор калибраторов S-Cal Coulter: 628026 Контроль линейности LIN-X Coulter: 628029 Анализатор DxH 800 (с напольной стойкой): B24802 Анализатор DxH 800: 629029 Анализатор DxH 600: B23858

Стр. ii

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

	Система для клеточного анализа UniCel DxH Coulter: устройство подготовки и окрашивания препаратов DxH Slidemaker Stainer II (DxH SMS II) с принадлежностями: C11477
Нотифицированный орган:	BSI 12950 Worldgate Drive, Suite 800 Herndon, VA (Херндон, Вирджиния), 20170 США
Официальный представитель в Европе	Beckman Coulter Eurocenter SA 22, rue Juste-Olivier, Case Postale 1044, CH-1260 Nyon 1, Швейцария.
Класс изделия и Метод оценки соответствия	Общая диагностика in vitro / Добровольная регистрация
Код GMDN (Всемирная номенклатура медицинских изделий):	Анализатор DxH 900: 35476 Система подготовки и окрашивания мазков UniCel DxH Slidemaker Stainer: 57871 Очиститель DxH COULTER®: 59058 Дилуэнт DxH: 55855 Лизирующий реагент DxH: 55855 Набор реагентов для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack COULTER®: 55855 Набор реагентов для анализа ретикулоцитов DxH Retic COULTER®: 55863 Контроль CP-X LATRON™ COULTER®: 55864 Набор калибраторов S-CAL® COULTER®: 55865 Клеточный контроль 6C COULTER®: 55866 Клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control: 55866 Клеточный контроль Retic-X COULTER®: 30537 Контроль линейности LIN-X COULTER®: 55866 Контроль биологических жидкостей COULTER®: 55866

Содержание

Информация производителя	ii
1. Цель.....	1-1
2. Сводная информация	2-1
3. Сведения о коммерческой реализации.....	3-4
4. КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ ПЕРЕД ПОДАЧЕЙ ЗАЯВКИ	4-1
5. ОПИСАНИЕ И СПЕЦИФИКАЦИЯ ИЗДЕЛИЯ	5-1
6. ВАЖНЕЙШИЕ ТРЕБОВАНИЯ.....	6-1
7. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ.....	7-1
8. БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	8-1
9. ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА.....	9-1
10. РАЗРАБОТКА И ИЗГОТОВЛЕНИЕ	10-2
11. ВЕРИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ ПРОДУКЦИИ	11-1
12. СТАБИЛЬНОСТЬ.....	12-1
13. ВЕРИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	13-1
14. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	14-1
15. МАРКИРОВКА.....	15-1
16. СТЕРИЛИЗАЦИЯ.....	16-1
17. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ	21-1
ПРИЛОЖЕНИЕ А: КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВАЖНЕЙШИХ ТРЕБОВАНИЙ	2
ПРИЛОЖЕНИЕ В: ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕСТВИИ.....	3
ПРИЛОЖЕНИЕ С: ИСО СЕРТИФИКАТЫ.....	4
ПРИЛОЖЕНИЕ D: СЕРТИФИКАТЫ СВОБОДНОЙ ПРОДАЖИ	5
ПРИЛОЖЕНИЕ E: СПЕЦИФИКАЦИИ УПАКОВКИ.....	6
ПРИЛОЖЕНИЕ F: БЛОК-СХЕМА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА.....	7

1 Цель

В настоящем техническом файле представлено сводное описание документации, связанной с Системой клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями и его сопутствующими реагентами, контролями и калибраторами, и указано, как упомянутая документация относится к Директиве Совета 98/79/ЕС (Директива по медицинским средствам диагностики *in vitro*).

Настоящий документ подготовлен, чтобы продемонстрировать соответствие основным требованиям безопасности и эффективности Системы клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями.

2 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем техническом файле представлено сводное описание технических доказательств, связанных с Системой клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями (Далее по тексту может быть использовано наименование «Анализатор DxH 900», «DxH900», «Система клеточного анализа DxH 900 Coulter», «UniCel DxH900 Coulter», «Eagle»), с целью оценки соответствия Важнейшим принципам Директивы Совета 98/79/ЕС (Директива по медицинским средствам диагностики *in vitro*).

Анализатор UniCel DxH 900 — это автоматизированный гематологический анализатор, используемый в клинических лабораториях для количественных многопараметровых исследований, проводимых в искусственных условиях, с целью диагностики пациентов.

Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями представляет собой количественный, многопараметрический, автоматический гематологический анализатор для диагностики *in vitro*, используемый в клинических лабораториях, включая лаборатории в больницах, поверочные лаборатории и лаборатории в поликлиниках. Анализатор DxH 900 используется для дифференциации нормальных пациентов с нормальными параметрами, генерируемыми системой, от пациентов с патологическими параметрами и/или флагами, требующими дополнительные исследования.

Анализатор DxH 900 выявляет и вычисляет следующие параметры:

- ОАК: WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW-SD, PLT, MPV
- Лейкоцитарная формула: NE, LY, MO, EO, BA, NRBC, NE#, LY#, MO#, EO#, BA#, NRBC#, MDW, LDW
- Ретикулоциты: RET, RET#, MRV, IRF
- Биологические жидкости (спинномозговая, серозная и синовиальная): TNC, RBC, плевральная, перикардальная, перитонеальная.

Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter может состоять из рабочей станции (несколько связанных анализаторов DxH 900) или отдельного анализатора DxH 900. Существует возможность соединения Анализатора DxH 900 с Системой для клеточного анализа UniCel DxH Coulter: устройство подготовки и окрашивания препаратов DxH Slidemaker Stainer II (DxH SMS II) с принадлежностями.

ПРИМЕЧАНИЕ: Анализатор UniCel DxH 800 и/или систему подготовки и окрашивания мазков UniCel DxH Slidemaker Stainer нельзя включать в рабочую станцию DxH 900. Рабочая станция DxH 900 не позволяет подключать их.

Изображение. Пример рабочей станции DxH 900

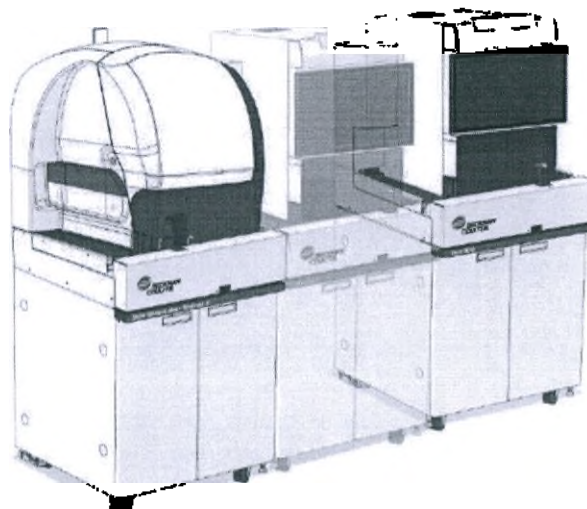
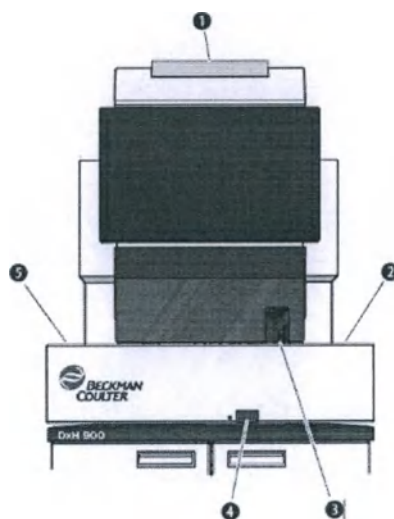


Таблица 1. Конфигурации анализатора DxH 900, системы подготовки и окрашивания мазков DxH Slidemaker Stainer II и рабочей станции

Конфигурация	Структура соединений				Администратор системы	Станция просмотра
DxH 900	DxH 900				Стандартный компьютер	Н/Д
DxH Slidemaker Stainer II	DxH Slidemaker Stainer II				Стандартный компьютер	Н/Д
DxH 900 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900			Стандартный компьютер	Н/Д
DxH 900-2	DxH 900	DxH 900			Мощный компьютер	Мощный компьютер
DxH 900-2 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900	DxH 900		Мощный компьютер	Требуется одна станция просмотра с мощным компьютером. Дополнительная просмотровая станция со стандартным компьютером
DxH 900-3	DxH 900	DxH 900	DxH 900		Мощный компьютер	Требуется две станции просмотра: одна с мощным компьютером и одна со стандартным компьютером
DxH 900-3 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900	DxH 900	DxH 900	Мощный компьютер	Требуется две станции просмотра: одна с мощным компьютером и одна со стандартным компьютером. Дополнительная отдельная рабочая станция со стандартным компьютером

Анализатор DxH 900 поставляется в виде отдельного анализатора или в составе рабочей станции.

Изображение. SPM (модуль обработки образцов), вид спереди



Номер	Описание
1	Индикатор Предупреждает о состоянии анализатора и условиях, требующих внимания: • Желтый - предупреждение • Синий - система в автономном режиме; система выполняет исследования, только контроль качества или диагностику • Зелёный - готовность; работа в интерактивном режиме и без ошибок • Красный - система не работает; требуется действие
2	Буфер ввода Область установки кассет с образцами
3	станция для одной пробирки Станция, на которой можно обработать один образец
4	Кнопка "Питание" Позволяет включать и выключать SPM
5	Буфер вывода Область извлечения кассет

Размеры

Размеры рабочей станции представляют собой сумму измерений отдельных компонентов и системного модуля. Конфигурация изменяется в зависимости от выбираемых опций. Расстояние между DxH 900 и DxH Slidemaker Stainer II составляет 0,96 см (0,38 дюйма). Дополнительный зазор требуется только для дальней левой и дальней правой сторон рабочей станции. Никакого дополнительного зазора не требуется между отдельным анализатором DxH 900 и DxH Slidemaker Stainer II.

Допуски на масса-габаритные размеры считать равными $\pm 5\%$.

Требования к пространству и доступности

Таблица 2. Габариты анализатора для DxH 900 с напольной стойкой, требования к пространству и доступности

Спецификации	DxH 900 с напольной стойкой
Высота:	174 см (68,5 дюйма) с закрытой крышкой, 194 см (76,4 дюйма) с поднятой крышкой
Ширина:	75,57 см (29,75 дюйма)
Дополнительный зазор с каждой стороны для устранения неисправностей	15,2 см (6,0 дюйма) с каждой стороны
Глубина:	82,80 см (32,6 дюйма) со съемной задней панелью 79,25 см (31,2 дюйма) без съемной задней панели
Дополнительный зазор за анализатором для достаточного охлаждения	3,8 см (1,5 дюйма)
Вес	254 кг (560 фунтов)

3 СВЕДЕНИЯ О КОММЕРЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ

Система клеточного анализа DxH 900 Coulter представляет собой новый гематологический анализатор, который входит в состав линейки DxH 800. Система клеточного анализа DxH 800 Coulter реализуется с 2011 года.

4 КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ ПЕРЕД ПОДАЧЕЙ ЗАЯВКИ

Для DxH 800 и DxH SMS получено уведомление 510(k) в отношении версии 3.0 программного обеспечения в соответствии с регистрационным удостоверением K140911 и в отношении программного обеспечения версии 3.9 в соответствии с регистрационным удостоверением K181599 для ESLd..

5 ОПИСАНИЕ И СПЕЦИФИКАЦИЯ ИЗДЕЛИЯ

5.1. Измерение, выводение и вычисление параметров

Таблица 3: Измерение, выводение и вычисление параметров

Параметр (Единицы отчетности в формате US-1)	Метод	Описание
WBC	Принцип Культера	Подсчет белых кровяных телец или лейкоцитов • Измеряется напрямую, умножается на коэффициент калибровки. • При необходимости вносится поправка на интерференцию. Если поправка не требуется, то $WBC = UWBC$. • $WBC = N \times 10^3$ клеток/мкл
UWBC	Принцип Культера	Лейкоциты без поправки • Измеряется напрямую, умножается на коэффициент калибровки. • $UWBC = N \times 10^3$ клеток/мкл • UWBC является промежуточным значением при расчете WBC.
RBC	Принцип Культера	Подсчет красных кровяных телец или эритроцитов • Измеряется напрямую, умножается на коэффициент калибровки • Корректируется при $WBC > 140 \times 10^3$ клеток/мкл для цельной крови. Скорректированное значение $RBC = (RBC - WBC)$. Все диапазоны RBC корректируются с учетом WBC в цикле биологических жидкостей. • $RBC = N \times 10^6$ клеток/мкл для образцов цельной крови; N клеток/мм³ (или клеток/мкл) для образцов биологических жидкостей
Hgb	Фотометриче ское измерение	Гемоглобин или концентрация гемоглобина • Сравнение пропускания света с длиной волны 525 нм через лизированный раствор WBC в кювете Hgb и такого же света через бланк-реагент. Система преобразует это соотношение в значение Hgb с помощью коэффициента калибровки. • Вес (масса) Hgb определяется по степени поглощения, устанавливаемой посредством пропускания фототока, выраженного в г/дл. • Поправка на интерференцию WBC при $UWBC > 11 \times 10^3$ клеток/мкл. Поправка не выполняется при наличии $UWBC > 11 \times 10^3$ клеток/мкл и системного сообщения HGB Inter: WBC.

Стр. 5-1

Шабл.: BCCT0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

«код версии
Ред. 3,1

»

		• Hgb (г/дл) = [постоянная X log10 (%Т эталона/ %Т образца)]
HCT	Вычисляемый	Гематокрит • Объем уплотненных эритроцитов относительно всей крови • В зависимости от обстоятельств HCT рассчитывается по любому скорректированному значению RBC и/или MCV. • $Hct (\%) = (RBC \times MCV) / 10$
MCV	Выводится из RBC-гистограммы	Средний объем эритроцитов • Средний объем отдельных эритроцитов выводится из RBC-гистограммы, умноженной на коэффициент калибровки • Поправка на интерференцию WBC, если на RBC-гистограмме наблюдаются WBC > 140 x 10³ клеток/мкл и частицы WBC. • Выражается в фл.
MCH	Вычисляемый	Средний корпускулярный гемоглобин • Вес Hgb в среднем эритроците • В зависимости от обстоятельств MCH рассчитывается по любому скорректированному значению RBC и/или HGB. • $MCH (ng) = (Hgb / RBC) \times 10$
MCHC	Вычисляемый	Концентрация среднего корпускулярного гемоглобина • Средний вес Hgb в измеренном разведении • В зависимости от обстоятельств MCHC рассчитывается по любому скорректированному значению HGB и/или HCT. • $MCHC (г/дл) = (Hgb / Hct) \times 100$
RDW	Выводится из RBC-гистограммы	Ширина распределения эритроцитов по объему • Размер распределения группы эритроцитов выводится из RBC-гистограммы. • Поправка вносится в случае если на RBC-гистограмме наблюдаются WBC > 140 x 10³ клеток/мкл и частицы WBC. • Выражается в коэффициенте вариаций (%)
RDW-SD	Выводится из RBC-гистограммы	Ширина распределения эритроцитов по объему – стандартное отклонение • Размер распределения группы эритроцитов выводится из RBC-гистограммы • Поправка вносится в случае если на RBC-гистограмме наблюдаются WBC > 140 x 10³ клеток/мкл и частицы WBC. • Выражается в виде стандартного отклонения в фл
PLT	Принцип Кюльтера	Подсчет кровяных пластинок или тромбоцитов • Количество тромбоцитов выводится из Plt-гистограммы с умножением на коэффициент калибровки • $Plt = N \times 10^3$ клеток/мкл

Стр. 5-2

Шабл.: BCCT0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Кюльтер

«код версии
Ред. 3,1

»

MPV	Выводится из Plt-гистограммы	Средний объем тромбоцитов • Средний объем отдельных тромбоцитов выводится из Plt-гистограммы с умножением на коэффициент калибровки • Выражается в фл
NE	Технология VCSn	Процент нейтрофилов • $[NE \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
LY	Технология VCSn	Процент лимфоцитов • $[LY \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
MO	Технология VCSn	Процент моноцитов • $[MO \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
NE	Технология VCSn	Процент нейтрофилов • $[NE \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
EO	Технология VCSn	Процент эозинофилов • $[EO \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
BA	Технология VCSn	Процент базофилов • $[BA \text{ событий} / (NE + LY + MO + EO + BA \text{ событий})] \times 100$ • Выражается в виде процентного отношения (%)
NRBC	Технология VCSn	Количество ядросодержащих эритроцитов • Количество ядросодержащих эритроцитов (NRBC) на 100 WBC • Выражается в виде NRBC/100 WBC
NE#	Вычисляемый	Абсолютное количество нейтрофилов • $NE\# (10^3/\text{мкл}) = (NE/100) \times WBC$
LY#	Вычисляемый	Абсолютное количество лимфоцитов • $LY\# (10^3/\text{мкл}) = (LY/100) \times WBC$
MO#	Вычисляемый	Абсолютное количество моноцитов • $MO\# (10^3/\text{мкл}) = (MO/100) \times WBC$
EO#	Вычисляемый	Абсолютное количество эозинофилов • $EO\# (10^3/\text{мкл}) = (EO/100) \times WBC$
BA#	Вычисляемый	Абсолютное количество базофилов • $BA\# (10^3/\text{мкл}) = (BA/100) \times WBC$
NRBC#	Вычисляемый	Абсолютное количество ядросодержащих эритроцитов • Представляет общее количество ядросодержащих эритроцитов • $NRBC\# (10^3/\text{мкл}) = (NRBC/100) \times WBC$
RET	Технология VCSn	Процент ретикулоцитов • Количество ретикулоцитов на 100 RBC • Соотношение ретикулоцитов к общему количеству эритроцитов • $RET\% = (\text{события для ретикулоцитов} / \text{события для эритроцитов}) \times 100$, выраженное в виде процентного отношения (%)

RET#	Вычисляемый	Абсолютное количество ретикулоцитов • $RET\# (106/мкл) = (RET/100) \times RBC$
IRF	Вычисляемый	Фракция незрелых ретикулоцитов • Соотношение количества ретикулоцитов с наибольшим светорассеянием (наиболее незрелых ретикулоцитов) к общему количеству ретикулоцитов • Выражается в виде десятичной дроби • $IRF = (Области\ событий\ для\ ретикулоцитов\ 3-10) / (Области\ событий\ ретикулоцитов\ 1-10)$
MRV	Вычисляемый	Средний объем ретикулоцитов • Средний объем всех событий для ретикулоцитов
TNC	Принцип Культера	Общее количество ядросодержащих клеток • Измеряется напрямую, умножается на коэффициент калибровки • $TNC = \text{клеток/мкл или клеток/мм}^3$ • Применяется к образцам биологических жидкостей

5.2. Принцип проведения измерений данным изделием

Принцип Культера позволяет точно подсчитать и измерить клетки путем выявления и замера изменений электрического сопротивления при прохождении частицы (например, клетки) в проводящей жидкости через небольшое отверстие. Каждая клетка, ресуспендированная в проводящей жидкости (дiluенте), работает как изолятор. По мере прохождения каждой клетки через отверстие она моментально увеличивает сопротивление электрического тока между электродами с каждой стороны отверстия. При этом создается измеримый электронный импульс. При подсчете вакуум, используемый для вытягивания разведенной суспензии с клетками через отверстие, должен иметь регулируемый объем, при этом количество импульсов указывает на количество частиц, и величина электрического импульса пропорциональна объему клеток.

Полный подсчет клеток (ППК) на анализаторе DxH 900 основан на принципе Культера. Полный подсчет клеток крови (ППК) является основным аналитическим тестом для оценки трех основных клеточных компонентов: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Подготовка образцов и сбор данных происходят в модулях SAM (модуль аспирации образцов) и ППК анализатора DxH 900. Анализ данных осуществляется администратором системы.

Модули SAM и ППК, а также анализ контролируются Администратором системы. Лизирующий реагент, используемый для лейкоцитов, подготавливает кровь таким образом, чтобы система могла подсчитать лейкоциты и измерить количество гемоглобина. Лизирующий реагент быстро и одновременно разрушает эритроциты и преобразует значительную часть гемоглобина в стабильный пигмент, не повреждая ядра лейкоцитов. Светопоглощение пигмента прямо пропорционально концентрации гемоглобина в образце. После подсчета лейкоцитов лейкоциты, разведенные лизирующим раствором сливаются в кювету с гемоглобином для измерения гемоглобина. Гемоглобин измеряется фотометрическим способом при длине волны 525 нм с использованием образца из анализа лейкоцитов. Холостой образец вводится в кювету в каждом рабочем цикле. Холостой образец гемоглобина служит эталоном, с которым сравнивается сигнал образца. В счетчике COULTER VCS реализована технология получения лейкограммы по трем измерениям: объем отдельных клеток, высокочастотная проводимость и лазерное

светорассеяние. Сочетание низкочастотного тока, высокочастотного тока и технологии рассеяния света обеспечивает большой объем данных по каждой клетке, которые преобразуются SPM в графики данных. Аспирационный насос включается и аспирирует 165 мкл образца. После отвода зонда из трубки для образцов во втором цикле аспирационный насос забирает кровь через канал BSV, при этом правильность аспирации подтверждается на детекторах крови. В каждом цикле BSV контролирует подачу образцов и дилуэнта DxH в ванны с тремя апертурами для лейкоцитов и эритроцитов.

Подготовка образцов для анализа Diff, NRBC и Retic осуществляется в смесительных камерах в модуле AMTC модуля VCSn. Образцы крови, используемые для анализа, подаются SAM и вводятся напрямую в соответствующую смесительную камеру. Затем подаются реагенты с регулируемой температурой, и образцы и реагенты смешиваются с помощью направленной струи воздуха, отрегулированной до 4 ф/кв.д. Температура смесительных камер, реагентов и воздуха регулируется.

Данные, собираемые в каждом аналитическом процессе, передаются Администратору системы, где цифровые исходные значения обрабатываются алгоритмом с использованием математических методик, предназначенных для нахождения оптимального разделения между кластерами данных.

Выявленные кластеры используются для вычисления частоты клеток в каждой популяции, генерации значений параметров, флагов, гистограмм и графиков данных.

5.3. Рабочие характеристики

Ввиду воздействия температуры на размер эритроцитов спецификация применяется к диапазону температур 70–80° F (21,1–26,7° C).

5.4. Аспирация

Таблица 4. Объем аспирации

Образец	Объем	Описание
Цельная кровь	165 мкл	Для SPM DxH 900 в кассете или режиме подачи одной пробирки
Предварительное разведение	50 мкл цельной крови в 200 мкл дилуэнта	Представляет собой разведение x5 для анализа ППК в режиме подачи одной пробирки (панель XS с предварительным разведением)
Цельная кровь	90 мкл	Для системы подготовки и окрашивания препаратов DxH Slidemaker Stainer II в случае присоединения ее к DxH900. Из одной аспирации в кассете или режиме подачи одной пробирки можно получить до четырех препаратов. Из одной пробирки (трех аспираций) в кассете можно получить до 12 мазков.

5.5. Обзор программного обеспечения

Общие функциональные возможности программного обеспечения анализаторов DxH 900 и DxH 800 одинаковы. В программное обеспечение были внесены некоторые небольшие обновления, указанные ниже:

- Изменения программного обеспечения касаются внешнего вида и функций пользовательского интерфейса (UI). См. Приложение, Рис. D.
- Повышение удобства пользования для уменьшения количества щелчков мышью.
- Усовершенствования КК/ОК: Усовершенствования рабочего процесса, например, напоминание пользователю о сроках калибровки ППК и КК на анализаторе.
- Дилуэнт Quad: Конфигурация отсутствует в анализаторе DxH 800. Эта функция позволяет пользователям удваивать объем дилуэнта. Сокращает количество замен реагентов пользователем. Программное обеспечение по умолчанию настраивается на quad-конфигурацию.

Администратор данных

Компонент Администратор данных (DM) отвечает за управление заказами пациентов, обзор и выдачу результатов пациентов, управление контролем качества анализаторов, ведение системных журналов, генерирование отчетов о пациентах и о контроле качества, взаимодействие с лабораторными информационными системами (ЛИС), а также управление учетными записями пользователей.

Администратор системы

Администратор системы контролирует процессы, например, диагностические процедуры, а также подготовку и окрашивание мазков в случае присоединения DxH SMS II. Он управляет данными, например, заказами на анализы, интерфейсом ЛИС и регистрацией данных. Сенсорный экран конфигурируется для каждого анализатора. Администратор системы характеризуется возможностями сенсорного экрана.

Компонент Администратора системы (SM) отвечает за управление и мониторинг состояния всех подключенных анализаторов и транспортных механизмов, мониторинг расхода реагентов в анализаторах, заказы на анализы, маршрутизацию и мониторинг всех образцов в транспортном механизме и выполнение технического обслуживания и диагностики анализатора.

Графический пользовательский интерфейс

Графический пользовательский интерфейс (GUI) – это клиенториентированный интерфейс, отвечающий за обработку всех вводимых пользовательских данных и предоставление всех ответов пользователю. GUI состоит из двух частей: пользовательского интерфейса Администратора системы и пользовательского интерфейса Администратора данных. Эти два компонента позволяют GUI взаимодействовать с DM и SM для выполнения пользовательских запросов. Взаимодействие между GUI, DM и SM

осуществляется путем использования технологии распределенных компонентных объектов Microsoft (DCOM).

DM вместе с SM отвечает за управление лабораторным рабочим процессом. При конфигурировании рабочей станции DxH метод обработки образцов для DxH 900 и DxH SMS II контролируется одним и тем же программным обеспечением, доступ к которому осуществляется через SM, совместно используемыми устройствами.

5.6. Компоненты анализатора DxH 900:

Таблица 5. DxH 900 компоненты системы

Компоненты системы	Описание / функция
Анализатор	Обработка образцов – обеспечивает функциональность для транспортировки, идентификации и смешивания образцов. Смешанные образцы отбираются, и требуемые объемы образцов смешиваются и инкубируются с применимыми реагентами. Подготовленная смесь образца/реагента передается в аналитические модули, где выполняется анализ и генерация исходных данных. Исходные данные передаются Администратору системы для анализа. Система очищается и подготавливается для следующего образца.
Модуль обработки образцов	SPM отвечает за аспирацию образцов, выполнение анализа образцов и генерацию относящихся к образцам данных, которые передаются обратно в АС для алгоритмического анализа и последующей обработки результатов.
Модуль перемещения образцов	STM отвечает за перемещение образцов в SPM в ответ на команды маршрутизации SM.
Рабочая станция-сервер	Рабочая станция, на которой работает системное прикладное программное обеспечение – обеспечивает функции управления системами для SPM. Получает исходные данные от SPM и выполняет анализ для генерации применимых результатов параметров. Обеспечивает управление и хранение данных, управление заказами на анализы, обзор и представление результатов, функциональные возможности контроля качества, процедуры диагностики и технического обслуживания. Взаимодействие с пользователем обеспечивается через сенсорный экран, клавиатуру и мышь. Соединяется с лабораторными информационными системами (ЛИС) и ручным сканером штрих-кодов.
Ручной сканер штрих-кодов	Предоставляет пользователю возможность ручной идентификации образцов и ввода информации о реагенте со штрих-кодом для отслеживания реагента.

Модуль пневматической подачи (PSM)	Подает вакуум и давление в SPM для работы системы.
Напольная стойка	Обеспечивает автономную опору для SPM, а также хранение реагентов и контейнеров для отходов с удобным доступом. Кроме того, напольная стойка включает в себя модуль пневматической подачи на встроенной выдвижной полке.

Аналитические реагенты:	Описание / функция
Дилуэнт DxH Coulter®	Изотонический забуференный физиологический раствор без цианидов, применяемый для разведения образцов перед анализом. Используется для промывки компонентов модуля обработки образцов (SPM) между анализами образцов.
Лизирующий реагент DxH Coulter®	Лизирующий реагент без цианидов, который лизирует эритроциты для обеспечения подсчета лейкоцитов и действует в сочетании с дилуэнт DxH Coulter для выполнения стабильного измерения гемоглобина. Используется для отделения ядросодержащих эритроцитов от лейкоцитов.
Реагенты для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack Coulter®	Упаковка содержит два реагента: клеточный лизирующий реагент и клеточный консервирующий реагент. Лизирующий реагент – это реагент без цианидов, который разводит образец крови и лизирует эритроциты для обеспечения дифференцировки лейкоцитов. Консервирующий реагент нейтрализует лизирующий реагент и консервирует лейкоциты для измерения в проточной ячейке. Их совокупность обеспечивает проведение дифференцировки лейкоцитов и апять популяций по технологии VCSn.
Набор реагентов для анализа ретикулоцитов DxH Retic Coulter®	Упаковка содержит реагент для окрашивания ретикулоцитов и реагент для очистки ретикулоцитов. Реагент для окрашивания ретикулоцитов – это реагент без цианидов, в котором используется краситель для окрашивания ретикулоцитов. Реагент для очистки ретикулоцитов – это реагент без цианидов, стабилизирующий комплекс окрашенных ретикулоцитов для улучшения разделения ретикулоцитов и зрелых эритроцитов по технологии VCSn.

Очиститель DxH Coulter®	Чистящий реагент без цианидов и альдегидов, который расщепляет остаточные элементы для их вымывания из системы вместе с дилуентом.
-------------------------	--

Контроли	Описание / функция
Клеточный контроль 6C Coulter®	Контроль качества для мониторинга работы анализатора в отношении всех непосредственно измеряемых и рассчитываемых параметров ППК, Diff и NRBC.
Клеточный контроль Retic-X Coulter®	Контрольный продукт для мониторинга работы системы с параметрами ретикулоцитов.
Контроль линейности LIN-X Coulter®	Контрольный продукт для верификации сообщаемого диапазона и линейности, а также оценки калибровки параметров WBC, RBC, HGB и PLT.
Контроль биологических жидкостей Coulter®	Контрольный продукт для мониторинга работы системы с параметрами подсчета RBC и TNC в биологических жидкостях. Кроме того, контроль биологических жидкостей Coulter может использоваться для верификации сообщаемого диапазона и линейности TNC и RBC в панели биологических жидкостей.
Контроль CP-X LATRON™ Coulter®	Контрольный продукт для мониторинга измерений параметров объема, проводимости и рассеяния света. Он используется для мониторинга стабильности электрической системы и скорости потока жидкости, используемых для измерения объема, проводимости и рассеяния света.
Клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control	Контрольный продукт, разработанный для применения с приложением Early Sepsis Indicator (Ранний индикатор сепсиса). В каждом из трех уровней клеточного контроля содержатся два новых параметра (MDW и LDW), которые представляют значения дисперсии для популяций лейкоцитов различных размеров, подгрупп.

Калибраторы	Описание / функция
Калибратор S-CAL® Coulter®	Калибратор для определения поправочных коэффициентов с целью обеспечения точных измерений непосредственно измеряемых параметров ППК. Аттестованные значения параметров отслеживаются до референсных методов.

5.7. Перенос

Перенос от высокого до низкого уровня ППК измеряется согласно Рекомендациям 4 ICSH и рассчитывается следующим образом:

$$\text{Перенос} = [(1\text{-й дилуэнт} - 3\text{-й дилуэнт}) / (3\text{-й образец} - 3\text{-й дилуэнт})] \times 100$$

Для анализов DIFF, Retic и NRBC подсчет событий для каждого дилуэнта должен находиться в пределах, указанных в таблице:

Таблица 6. Параметры переноса

Параметр	Предел
WBC	$\leq 0.5\%$
RBC	$\leq 0.5\%$
HGB	$\leq 1.0\%$
PLT	$\leq 1.0\%$
NRBC	≤ 75 событий с WBC 0.000 до 300.000 $\times 10^3/\mu\text{L}$ ≤ 100 событий WBC > 300.000 $\times 10^3/\mu\text{L}$
DIFF	≤ 200 событий
RET	≤ 600 событий

Перенос от высокого до низкого уровня для биологических жидкостей измеряется путем анализа образца цельной крови с последующим анализом дилуэнта в качестве биологических жидкостей. Образец дилуэнта не должен превышать пределы фона. Для нахождения в приемлемых пределах фона система должна требовать не более двух дилуэнтов. В случае присоединения DxH SMS II перенос на устройстве DxH Slidemaker Stainer II составляет 1 клетку на 400 лейкоцитов (0,25%) в рабочей области стекла при считывании данных мазков в соответствии с CLSI H20-A2.

5.8. Производительность

Анализатор DxH 900 достигает средней производительности, определенной в таблице ниже, при использовании в стандартных лабораторных условиях с образцами цельной крови, имеющими гематологические параметры со значениями, определенными ниже. Производительность достигается в том случае, когда клеточные концентрации находятся в следующих пределах:

Лейкоциты = 7,00–10,00 $\times 10^3$ клеток/мкл, эритроциты = 4,000–5,000 $\times 10^6$ клеток/мкл, тромбоциты = 250,0–400,0 $\times 10^3$ клеток/мкл.

Таблица 7. Производительность в каждом режиме тестовой панели

Тестовая панель	Образцов в час
ППК	≥ 100
ППК и лейкограмма	≥ 100
ППК и лейкограмма с NRBC	≥ 90
Любой цикл ретикулоцитов	≥ 45
Смешанные образцы 80% ППК/Diff с NRBC 20% ППК/Diff/Retic с NRBC	≥ 72

В стационарном режиме DxH Slidemaker Stainer II достигает производительности до 140 неокрашенных препаратов высушенной крови в час с использованием нормальной цельной крови в следующих условиях:

- Контейнеры расходных материалов и отходов находятся на приемлемых уровнях.
- Каждый образец представлен в виде одной аспирации и одного препарата.
- Кассеты полностью загружены.

5.9. Ограничения

Для DxH Slidemaker Stainer II не допускается присутствие каких-либо интерферирующих веществ, кроме тех, что встречаются при использовании ручного метода.

Таблица 9. Параметры ограничений

Параметр	Ограничение
Все образцы	Недостоверные результаты могут возникнуть в случае: • неправильного сбора, хранения или транспортировки образцов. Компания Бекмен Культер рекомендует следовать CLSI или эквивалентным процедурам для обеспечения надлежащего сбора, хранения и транспортировки образцов. При использовании микропробирок для взятия образцов капиллярной крови всегда необходимо соблюдать рекомендации производителей. • наличия сгустков в образцах. Всегда необходимо применять надлежащие лабораторные практики для проверки образцов на наличие сгустков и для верификации результатов. • неправильного смешивания образцов. Всегда необходимо применять надлежащие лабораторные практики для обеспечения надлежащего смешивания образцов. Нельзя пропускать или обходить автоматизированный процесс смешивания, используемый в анализаторе DxH 900. ПРИМЕЧАНИЕ: При использовании тестовой панели с включенным анализом NRBC, информация из анализа NRBC используется в дополнение к обнаружению, маркировке и исправлению помех.
WBC и TNC	NRBC, гигантские тромбоциты, сгустки тромбоцитов, малярийные паразиты, повышенное количество осадочных белков, хриоглобулины, микролимфобласты, очень малые лимфоциты, фрагментированные лейкоциты, агглютинированные лейкоциты, эритроциты, устойчивые к лизированию, нелизированные частицы размером > 35 фл. Повышенные количества лейкоцитов могут оказывать воздействие переноса на последующие лейкопенические образцы в пределах, указанных в разделе "Перенос".
RBC	Очень высокие количества лейкоцитов, высокая концентрация гигантских тромбоцитов, аутоагглютинация. При возникновении гемолиза in vivo уровень эритроцитов в анализаторе может быть флагирован как низкий, отражая истинный уровень циркулирующих клеток. Однако, если гемолиз возникает в условиях in vitro, то образец может выдавать ложно-низкие результаты эритроцитов. Количество клеток в результате гемолиза в условиях in vitro не отражает количество циркулирующих эритроцитов.
HGB	Тяжелая липемия, гепарин, некоторые необычные аномалии эритроцитов, устойчивых к лизированию.
MCV	Очень высокие количества лейкоцитов, высокая концентрация гигантских тромбоцитов, аутоагглютинация.

RDW, RDW-SD	Очень высокие количества лейкоцитов, высокая концентрация гигантских тромбоцитов, аутоагглютинация.
PLT	Гигантские тромбоциты, сгустки тромбоцитов, фрагменты лейкоцитов, электронный шум, очень малые эритроциты, фрагменты эритроцитов.
HCT	Известные интерференции, связанные с RBC и MCV.
MCH	Известные интерференции, связанные с HGB и RBC.
MCHC	Известные интерференции, связанные с HGB, RBC и MCV.
NRBC	Известные интерференции могут быть связаны со следующим: • эритроциты, устойчивые к лизированию • малярийные паразиты • очень малое или большое скопление лимфоцитов • повышенное количество осадочных белков
Лейкоцитарная формула	• Гипогранулярные гранулоциты, агранулярные гранулоциты, эритроциты, устойчивые к лизированию, очень малое или большое скопление лимфоцитов, повышенные количества триглицеридов, повышенное количество осадочных белков. • Преходящая базофилия может наблюдаться в образцах, подверженных действию высоких температур (~ 90°F или ~ 32°C). Временная базофилия должна быть устранена после стабилизации при комнатной температуре (~ 72°F или ~ 22°C). • Бластные клетки выявляются, но не подсчитываются с помощью внутренних алгоритмов с использованием подсчитанных событий, гистограмм и графиков данных, а также сложных статистических методов, для всех имеющихся данных анализируемого образца. Стандартное инициирующее значение или предел, относящиеся к подсчету на мазке периферической крови, не могут быть установлены, поскольку: — Лаборатории различаются по требуемой чувствительности к флажированию патологий и сообщениям о них. — Лаборатории различаются по определению бластных клеток. — Типы зрелых и незрелых патологических клеток могут быть идентифицированы как бластные клетки. — Бластные клетки могут появляться в редких случаях. Бластные клетки могут представлять собой смешанную популяцию клеток, зачастую связанную с патологиями образцов, которые меняют распределение картины популяции лейкоцитов на графиках данных и гистограммах в сторону отклонения от нормального распределения. Наличие бластных клеток может привести к инициированию сообщения о других имеющихся подозрительных клетках. Не все образцы крови, содержащие бластные клетки, могут вызывать сообщение о подозрительных клетках. Сообщение о подозрении на бластные клетки не является диагностическим. Не следует полагаться только на результаты анализатора, исключая необходимость ручного микроскопического анализа образцов крови, если он показан по другим клиническим и лабораторным характеристикам пациента.
Ретикулоциты	Включения эритроцитов, окрашенных новым метиленовым синим, если их достаточно много в образце, и некоторые гемоглобинопатии (SS, SC), могут повлиять на точность подсчета ретикулоцитов.
Биологические жидкости	Сгустившиеся образцы могут привести к ложным или ошибочным результатам. Необходимо соблюдать стандартную рабочую процедуру для проверки образцов на наличие сгустков. • Неправильно смешанные образцы могут привести к ложным или ошибочным результатам.

	• Продукты распада клеток могут привести к ложным или ошибочным результатам. • Результаты должны интерпретироваться в свете общей клинической картины пациента, включая историю болезни,
Спинномозговая жидкость	• Низкие уровни альбумина и липидов в спинномозговой жидкости могут ускорить лизис клеток, который приводит к пониженному результату ручного подсчета и видимому отсутствию корреляции. • Задержки в обработке могут привести к ложным или ошибочным результатам.
Синовиальная жидкость	• Шарики жира могут привести к ложным или ошибочным результатам. • Кристаллы могут привести к ложным или ошибочным результатам. • Высоковязкие синовиальные жидкости могут улавливать клетки, что приводит к ложным или ошибочным результатам.

5.10. Производственные площадки

Таблица 9. Площадки

Номер по каталогу:	Описание:	Производитель:	Зарегистрированный производитель:
628017	Дилуэнт DxH	Бекмен Культер Инк. 7381 Эмпайр-Драйв Флоренс, Кентукки 41042	Бекмен Культер Инк.
628018	Лизирующий реагент DxH Cell Lyse	Бекмен Культер Айэленд Инк. Лисмеган, О'Каллаган Миллз, Графство Клэр, Ирландия	Бекмен Культер Инк.
628019	Лизирующий реагент DxH Cell Lyse COULTER (5 л)	Бекмен Культер Айэленд Инк. Лисмеган, О'Каллаган Миллз, Графство Клэр, Ирландия	Бекмен Культер Инк.
628020	Набор реагентов для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack	Бекмен Культер Инк. 7381 Эмпайр-Драйв Флоренс, Кентукки 41042	Бекмен Культер Инк.
628021	Набор реагентов для анализа ретикулоцитов DxH Retic Pack	Бекмен Культер Инк. 7381 Эмпайр-Драйв Флоренс, Кентукки 41042	Бекмен Культер Инк.
628022	Очиститель DxH	Бекмен Культер Инк. 7381 Эмпайр-Драйв Флоренс, Кентукки 41042	Бекмен Культер Инк.
628023	Очиститель DxH COULTER (10 л)	Бекмен Культер Инк. 7381 Эмпайр-Драйв Флоренс, Кентукки 41042	Бекмен Культер Инк.
628024	Latron CP-X	Бекмен Культер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Культер Инк.

628026	Калибратор S-CAL	Бекмен Кюльтер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Кюльтер Инк.
628027	Клеточный контроль 6C	Бекмен Кюльтер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Кюльтер Инк.
628028	Клеточный контроль для ретикулоцитов Retic-X	Бекмен Кюльтер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Кюльтер Инк.
628029	Контроль линейности LIN-X	Бекмен Кюльтер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Кюльтер Инк.
628030	Контроль биологических жидкостей	Бекмен Кюльтер Инк. 740 З. 83 Стрит Хайалиа, Флорида 33014	Бекмен Кюльтер Инк.
B24802	UNICEL DxH 900	Бекмен Кюльтер Инк. 11800 Ю.-З., 147-я авеню Майами, Флорида 33196, США	Бекмен Кюльтер Инк.
C07297	Клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control	Бекмен Кюльтер Инк. 11800 Ю.-З., 147-я авеню Майами, Флорида 33196, США	Бекмен Кюльтер Инк.

5.11. Предназначение / Показания к применению

DxH 900

Анализатор UniCel DxH 900 — это автоматизированный гематологический анализатор, используемый в клинических лабораториях для количественных многопараметровых исследований, проводимых в искусственных условиях, с целью диагностики пациентов.

Анализатор UniCel DxH 900 представляет собой количественный многопараметрический автоматический гематологический анализатор для диагностики *in vitro* при скрининге популяций пациентов, встречающихся в клинических лабораториях.

Анализатор DxH 900 идентифицирует и подсчитывает следующие параметры:

Параметр	Цельная кровь (венозная или капиллярная)	Предварительно разведенная кровь (венозная или капиллярная)	Биологические жидкости (спинномозговая, серозная или синовиальная)
WBC	X	X	
RBC	X	X	X
HGB	X	X	
HCT	X	X	
MCV	X	X	

MCH	X	X	
MCHC	X	X	
RDW	X	X	
RDW-SD	X	X	
PLT	X	X	
MPV	X	X	
NE% и кол-во	X		
LY% и кол-во	X		
MO% и кол-во	X		
EO% и кол-во	X		
BA% и кол-во	X		
NRBC% и кол-во	X		
MRV	X		
IRF	X		
TNC			X
MDW	X		

Индикатор сепсиса

Измерение MDW на анализаторе UniCel DxH 900 предназначено для взрослых пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи, для которых заказывается анализ дифференцировки лейкоцитов в качестве средства раннего выявления пациентов с имеющимся или развивающимся сепсисом. MDW вместе с другими результатами лабораторных исследований и клинической информацией обеспечивает качественную оценку сепсиса по образцу цельной венозной крови.П

Противопоказания

Не применимо.

Побочные эффекты

Не применимо.

5.12. Предназначенные пользователи

Анализатор DxH 900 с реагентами предназначен только для профессионального использования в целях диагностики в условиях клинической лаборатории. Он не предназначен для самодиагностики. Предназначенными пользователями являются специалисты лабораторий, врачи клинической лабораторной диагностики, лаборанты. Данное медицинское изделие должно использоваться только квалифицированным обученным (в области клинической лабораторной диагностики) персоналом.

5.13. Классификация изделий и метод оценки соответствия

Анализатор DxH 900 и его реагенты классифицируются как общие изделия IVD в соответствии с Приложением III Директивы по медицинским средствам диагностики in vitro 98/79/ЕС.

5.14. Конфигурация продукта / варианты

Таблица 10. Конфигурация продукта

Конфигурация	Топологии	Администратор системы	Станции просмотра
--------------	-----------	-----------------------	-------------------

DxH 900	DxH 900				Стандартный компьютер	Н/Д
DxH Slidemaker Stainer II	DxH Slidemaker Stainer II				Стандартный компьютер	Н/Д
DxH 900 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900			Стандартный компьютер	Дополнительная автономная станция просмотра со стандартным компьютером
DxH 900-2	DxH 900	DxH 900			Мощный компьютер	Мощный компьютер
DxH 900-2 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900	DxH 900		Мощный компьютер	Требуется одна станция просмотра с мощным компьютером. Дополнительная станция просмотра со стандартным компьютером
DxH 900-3	DxH 900	DxH 900	DxH 900		Мощный компьютер	Требуется две станции просмотра: одна с мощным компьютером, и другая – со стандартным компьютером
DxH 900-3 S	DxH Slidemaker Stainer II	DxH 900	DxH 900	DxH 900	Мощный компьютер	Требуется две станции просмотра: одна с мощным компьютером, и другая – со стандартным компьютером. Дополнительная автономная

5.15. Вспомогательные устройства

Анализатор DxH 900 доступен в качестве отдельно стоящего прибора или в составе рабочей ячейки.

Для выполнения теста с использованием анализатора DxH 900 необходимы следующие материалы, не входящие в комплект поставки.

Материалы, не входящие в комплект поставки

Номер по каталогу	Описание
628017	Дилуэнт DxH
628018	Лизирующий реагент DxH Cell Lyse
628019	Лизирующий реагент DxH Cell Lyse COULTER (5 л)
628020	Набор реагентов для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack
628021	Набор реагентов для анализа ретикулоцитов DxH Retic Pack
628022	Очиститель DxH
628023	Очиститель DxH COULTER (10 л)
628024	Latron CP-X
628026	Калибратор S-CAL
628027	Клеточный контроль 6C
628028	Клеточный контроль для ретикулоцитов Retic-X
628029	Контроль линейности LIN-X
628030	Контроль биологических жидкостей
775222	Система подготовки и окрашивания мазков UniCel DxH Slidemaker Stainer II – только в случае присоединения к Анализатору DxH900
C07297	Клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control

5.16. Клинические исходные данные

См. Раздел 2, Краткое описание.

5.17. Характеристики изделия

Характеристики анализатора DxH 900 представлены в Таблице 11.

Таблица 11: Характеристики анализатора DxH 900

Характеристика	
Рабочая температура окружающей среды	+15,5° - 32°C (60° - 90°F)
Влажность	• < 85% при 16 - 29°C (60 - 84°F) • < 70% при > 29 - 32°C (>84 - 90°F)
Объем аспирации	165 мкл

	<u>Примечание: Для анализа ППК предварительно разведенной крови требуется разведение 50 мкл крови и 200 мкл дилуента.</u>
Расчетные значения	См. Инструкцию по эксплуатации
Образец	См. выше

5.18. Упаковка

Технические чертежи для спецификаций реагентов и упаковки анализатора см. в Приложении Е.

6 ВАЖНЕЙШИЕ ТРЕБОВАНИЯ

В Контрольном перечне важнейших требований к анализатору DxH 900 и реагентам зафиксированы стандарты и процедуры, а также сопутствующие записи/отчеты, которые используются для демонстрации соответствия применимым требованиям Приложения I к Директиве Совета 98/79/EC (IVDD). Эти сведения хранятся и обновляются компанией Бекмен Культер в соответствии с Процедурой технической документации по Директиве об изделиях IVD PRD-217.

В отношении Важнейших требований, касающихся проектирования и разработки, следует принимать во внимание оба аспекта. Все Важнейшие требования должны быть точно задокументированы относительно их применимости.

Согласно GLB-RA-PCD-0020, Важнейшие требования могут быть представлены или включены посредством ссылки. Смотрите Важнейшие требования в Приложении А.

7 УПРАВЛЕНИЕ РИСКОМ

7.1. Общий обзор управления риском

Компания Бекмен Культер (BEC) проводит работу по управлению риском в соответствии со стандартами ISO 14971 и EN ISO 14971 (*Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям*), согласно процедуре компании GLB-QS-PCD-0047 «Управление риском для безопасности продукции». В соответствии с процедурами управления риска компанией Бекмен Культер предприняты следующие шаги:

1. Определены причины неисправностей при аварийных режимах и оценены основные угрозы и опасные ситуации для изделия.
2. Оценена тяжесть вреда при каждой опасной ситуации в отношении использования изделия по назначению, как изложено в Справочнике по безопасности изделия (СБИ) и Инструкциях по применению (ИПП).
3. Определена применимость факторов снижения риска (существующих средств управления) и их пригодность для оценки изделия.
4. Для оценки первоначального риска использована система балльной оценки качества в рамках процедуры Бекмен Культер в сочетании с СБИ.
5. В целях максимального снижения риска определены меры контроля риска посредством конструкции, защитных мер и информации по технике безопасности. Информация о потенциальных рисках безопасности передается пользователю.
6. Для оценки остаточного риска после применения мер контроля риска использована система балльной оценки качества в рамках процедуры Бекмен Культер в сочетании с СБИ.
7. Для определения приемлемости риска по критериям, изложенным в документе "План управления риском для иммуноанализа", установлен уровень общего остаточного риска и проведен анализ соотношения между риском и выгодой.

7.2. План управления рисками

В Плане управления рисками установлены критерии приемлемости риска, ответственность и полномочия, обзорные мероприятия, внедрение контроля риска, методы проверки эффективности, а также методы сбора информации во время и после производства. Планирование управления рисками осуществляется в соответствии с документом GLB-QS-PCD-0047 *Управление рисками для безопасности продукции*.

7.3. Оценка системного риска

Оценка системного риска (ОСР) объединяет информацию, полученную из исходных анализов рисков и Справочника серьезности изделия (ССИ), в комплексную оценку риска, охватывающую всю последовательность событий, которые могут привести к вреду для пациента или ущербу для окружающей среды, имущества или оборудования вследствие использования изделия ВЕС. ОСР также может быть использована в качестве аналитического инструмента. В рамках ОСР оцениваются остаточные риски для выявленных состояний неисправностей, фиксируются существующие методы контроля, определяется необходимость дополнительных мер контроля и создается основа для оценки характеристик риска и общего остаточного риска изделия.

Источники анализа риска могут включать в себя анализ видов и последствий отказов конструкции (АВПОК), АВПО процесса, АВПО системы безопасности, предварительный анализ опасностей (ПАО), анализ дерева ошибок (АДО), Анализ человеческих факторов (АЧФ) или иные источники.

Название	Номер документа	Местонахождение
Оценка системного риска (ОСР) для Barracuda CDR90	175750	CPDM
ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО РИСКА (ОСР) ПОДКЛЮЧЕНИЯ DXH	B23874	CPDM
ОСР КИБЕРБЕЗОПАСНОСТИ ПЛАТФОРМЫ DXH UNICEL	B83740	CPDM
Отчет об управлении рисками Sepsis	C26504	CPDM
Отчет об управлении рисками DxH 900/SMS	C28467	CPDM

7.4. Отчет об управлении рисками

В Отчете об управлении рисками обобщаются результаты мероприятий по управлению риском, отраженных в ОСР, демонстрируется надлежащее исполнение Плана управления рисками и делаются выводы об общем остаточном риске для изделия. Отчет об управлении рисками составлен в соответствии с документом GLB-QS-PCD-0047 *Управление рисками для безопасности продукции*.

Деятельность по управлению рисками для анализатора DxH 900 и реагентов представлена в Оценке системного риска (ОСР) для Barracuda CDR90 (175750). Деятельность по управлению рисками, касающаяся исключительно программных средств обеспечения связи, представлена в Оценке системного риска (ОСР) программных средств обеспечения связи DxH (B23874) и Оценке системного риска (ОСР) системы SMS DxH (A43713). Сопутствующие риски считаются приемлемыми по сравнению с предполагаемой медицинской пользой изделия.

7.5. Послерегистрационное наблюдение

Компания Бекмен Культер выполняет послерегистрационное наблюдение посредством сбора и мониторинга данных после выпуска в продажу. Данные внутренних и внешних источников собираются и анализируются на предмет

показателей изменений в характеристиках управления рисками. Документация по оценке риска обновляется по мере необходимости, на основе анализа нижеперечисленных источников. Источники информации после выпуска в продажу включают в себя без ограничения:

- | Внешние источники | Внутренние источники |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Жалобы потребителей и анализ тенденций• Отчетность по медицинским изделиям (ОМИ)• Отчетность о надзоре за медицинскими изделиями (НМИ)• Служебные отчеты / Обслуживающий персонал | <ul style="list-style-type: none">• Мониторинг стабильности в режиме реального времени• КПД• Отклонения и несоответствия при изготовлении• Изменения в проекте или технологическом процессе• Мероприятия по валидации• Анализ тенденций качества поставщика |

Компания Бекмен Культер внедрила систему рекламаций, в которой используется систематическая методология для единообразного и своевременного расследования жалоб, соответствующая применимым регулятивным требованиям к продукции и услугам ВЕС. Внедрены (и поддерживаются) процедуры представления жалоб в целях анализа жалоб на возможность сообщения данных и представления официального уведомления компетентных органов власти и/или нотифицированных органов (соответствующих регулятивных органов) о сообщаемых нежелательных явлениях, согласно местному законодательству и/или нормативам.

Информация, представляемая в рамках системы жалоб, используется в качестве отзывов о характеристиках изделия и, если подтвердится, может быть включена в процесс разработки изделия и/или систему корректирующих и профилактических действий (КПД). Сведения, содержащиеся в жалобах, подлежат регулярному мониторингу, а также анализу тенденций в рамках обзора системы управления.

7.6. Заключение

В соответствии с EN ISO 14971 общий остаточный риск 900 оценен и признан приемлемым в сравнении с медицинской пользой для пациента посредством анализа соотношения риска и пользы, зафиксированного в Отчете об управлении рисками.

См. Отчет об управлении рисками, связанный с изделием, в CPDM для подтверждения поддержки вышеприведенного заключения.

8 Биологическая безопасность

Набор калибраторов S-Cal, клеточный контроль 6C, клеточный контроль 6C Plus, клеточный контроль для ретикулоцитов Retic-X, контроль линейности LIN-X и контроль биологических жидкостей анализатора DxH 900 содержат материал(ы) человеческого и животного происхождения. Все прочие изделия не содержат материалов человеческого и животного происхождения.

9 Документация системы контроля качества

Производственные объекты компании Бекмен Культер Инк., перечисленные в разделе "Место производства", оценены и сертифицированы BSI в соответствии с требованиями системы качества ISO 13485:2016. Электронная копия Сертификата ISO 13485. MD C28467 хранится в EDMS. Руководство по контролю качества, в котором описана система менеджмента качества, находится в EDMS под номером документа GLB-QS-QM-0001 *ВЕС Руководство по Системе менеджмента качества*.

10 Разработка и изготовление

10.1. Процедура разработки изделия

Компания Бекмен Культер внедрила комплексную процедуру разработки продукции в соответствии с документами GLB-QS-PCD-0035 «Средства управления разработкой», и GLB-QS-REF-0008 «Обзор Innovation^{OP}», в которой описаны этапы, задачи и конечные результаты для завершения проекта разработки продукции.

Основная группа – многофункциональная группа, возглавляемая Менеджером проекта – отвечает за все аспекты проекта научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ. В группу могут входить представители отделов разработок, маркетинга, производственной деятельности, обеспечения качества, регулятивных вопросов и других отделов, имеющих отношение к проекту.

Архив проектной документации (АПД) содержит (или ссылается на) все записи, необходимые для демонстрации соответствия разработки утвержденному плану разработок и требованиям Директивы по медицинским изделиям для диагностики in vitro (IVDD), Управления по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), и другим применимым нормативам.

Записи, относящиеся к проектному планированию, выбору проектного решения, разработке проекта, проверке и контролю проектных решений, сохраняются в бумажных или электронных копиях и хранятся в соответствии с BEC-LGL-POL-0001, «Хранение и удаление записей».

10.1.1. Место проведения разработок

Вся документация с описанием разработок, охватывающая все производственные объекты, указана выше.

10.2. Контроль проектных решений

Выполнение требований к Контролю проектных решений для анализатора DxH 900 и реагентов осуществлялось согласно соответствующим нормативным требованиям (EN ISO 13485, "Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования к регулированию" и Положению FDA 21 CFR 820.30 "Средства управления проектными решениями"). В документе GLB-QS-PCD-0035 «Средства управления проектными решениями» определены требования и процедура контроля проектных решений.

Политика и процедуры контроля проектных решений компании Бекмен Культер являются частью комплексной политики контроля качества, включающей в себя планирование научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, определение ресурсов проектирования, анализ и контроль риска, конечные результаты проектирования, проверочные испытания проекта, валидацию проектных решений и текущий анализ проектных решений. Данная система обеспечивает отбор безопасных и эффективных разработок продукции для запуска в серийное производство.

Проектные изменения контролируются и документируются в течение процесса научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ и запуска изделия в серийное производство в целях обеспечения соответствующего внедрения изменений. Анализ проектных изменений включает в себя изучение элементов Контроля проектных решений на предмет потенциального воздействия на безопасность и эффективность.

10.3. Проектирование изделия

См. Раздел 5.11. Описание изделия.

10.4. Общее описание производства

Компания Бекмен Культер соблюдает требования EN ISO 13485, Директивы Совета 98/79/EC (IVDD) и прочих нормативов. См. Глобальное руководство по контролю качества Бекмен Культер, документ GLB-QS-QM-0001 «Руководство по системе менеджмента качества BEC». Производство и проверка медицинских изделий для диагностики *in vitro* в компании Бекмен Культер осуществляются в соответствии с данной документированной системой обеспечения качества.

В целях оценки эффективности документированной системы обеспечения качества и неизменного соответствия вышеуказанным стандартам и нормативам, а также внутренним процедурам, проводятся регулярные внутренние аудиты в соответствии с процедурой BEC «Аудиты внутренней Системы менеджмента качества (СМК)» (GLB-QS-PCD-0013) и «Аудиты внутренней системы Dapaher» (GLB-QS-PCD-0014)

10.5. Условия производства

Все материалы и компоненты, используемые в производстве реагентов и анализатора DxH 900, проходят проверку и испытания, как описано в разделе «Методы проверки и обеспечения качества» ниже.

Дилуэнт DxH, лизирующий реагент DxH, реагенты для дифференцировки DxH Diff Rack, очиститель DxHr, Latron CP-X, калибратор S-CAL, клеточный контроль 6C, клеточный контроль 6C Plus, клеточный контроль Retic-X, контроль линейности LIN -X и контроль биологических жидкостей производятся, упаковываются и маркируются компанией Бекмен Культер. Готовая продукция производится в соответствии с документами, указывающими последовательность рабочих операций, и документацией, относящейся к этим операциям. В производственном отделе имеются подробные письменные стандартные операционные процедуры (СОП), описывающие все производственные технологические процессы.

Температура и влажность контролируются. Сотрудники носят соответствующие СИЗ для предотвращения загрязнения.

Системы BEC обеспечивают хранение и обработку компонентов, подузлов и готовых изделий в порядке, сохраняющем их свойства и отвечающем требованиям Директивы по медицинским изделиям для диагностики *in vitro*. Все требования к обработке, хранению, упаковке, выпуску и поставке продукции определены в СОП. Блок-схемы процесса производства также могут использоваться или указывать на референсные этапы, осуществляемые для производства изделия.

10.6. Методы проверки и обеспечения качества

10.6.1. Закупки, проверки и испытания

Отделы закупок и контроля качества поставок компании Бекмен Культер обеспечивают соответствие поставляемых продуктов и услуг, включая подрядное производство, специальным требованиям. Они используют процедуры, в которых описывается отбор поставщиков, анализ документов, условия/сроки платежей, процедуры закупок и закупочная документация.

Процедура утверждения поставщиков изложена в документе GLB-QS-PCD-0034 «Отбор, мониторинг глобальных поставщиков и обмен информацией с ними». Поставщики отбираются в зависимости от их способности выполнять указанные требования, в том числе, к качеству, поставке, услугам и стоимости. Все поставщики, чьи изделия или услуги могут повлиять на качество производственного процесса или готовый продукт, вносятся в Список утвержденных поставщиков для каждого производственного объекта.

Поступающие компоненты по мере необходимости проверяются при получении на соответствие спецификациям. Инспекторы должны проводить проверки согласно процедурам на объекте, техническим чертежам или общим процедурам проверки, которые включают в себя инструкции по проверке конкретных типов компонентов. Все приобретаемые компоненты, используемые в производстве продукции, перед их включением в изделие должны продемонстрировать признаки соответствия спецификациям.

В случае необходимости для инспекционных мероприятий проводится статистический отбор образцов в соответствии с GLB-QS-PCD-0003 «Процедура менеджмента качества глобальных поставщиков».

В целях установления соответствия изделия указанным требованиям, в течение всего процесса производства проводятся текущие проверки, испытания, а также мониторинг и контроль технологического процесса. Требования к проверкам в процессе производства и готовой продукции установлены в рамках мероприятий по разработке и контролю проектных решений.

Проверка готовой продукции выполняется в соответствии с процедурами объекта. В этих процедурах подробно описаны работы, выполняемые до окончательного выпуска продукции. В них входит анализ документации на предмет выполнения всех требуемых проверок в ходе производства, заключительных проверок и испытаний, а также соблюдения всех критериев приемлемости. Вся готовая продукция отпускается в соответствии с процедурами объекта.

10.6.2. Процедуры идентификации и контроля продукции

Отслеживаемость анализатора DxH 900 и реагентов обеспечивается с момента приемки отдельных запасаемых компонентов и вплоть до сбыта готовой продукции.

Всем материалам, закупаемым у стороннего поставщика, во время приемки присваивается отдельный номер серии. В процедурах объекта описывается система нумерации компонентов и серий, а также порядок физической идентификации всех компонентов и материалов готовой продукции, которые определены как требующие управления и отслеживаемости серии вплоть до процесса сбыта.

Перед сбытом готовой продукции проводится анализ и утверждение Данных об изготовлении изделия (ДИИ). Несоответствующие материалы или изделия идентифицируются и изолируются от других материалов или комплектов, находящихся в процессе обработки, в соответствии с процедурами объекта. Комиссия по проверке качества материалов может распорядиться несоответствующими предметами следующим образом:

- использовать в существующем виде/принять
- переработать/повторно обработать
- вернуть поставщику
- списать/забраковать

Переработка может быть связана со следующим:

- несоответствие сырья
- несоответствие в процессе обработки
- несоответствие готовой продукции

10.6.3. Контроль чертежей, документов и процедур

Минимальные требования к контролю проектной и производственной документации и данных изложены в документе GLB-QS-PCD-0015 «Управление документацией системы обеспечения качества». Эта процедура предназначена для обеспечения высочайшего уровня надежности документов и данных. В Процедуре BEC-LGL-POL-0001 «Хранение и удаление записей» определены требования к идентификации, ведению, сохранению и срокам хранения записей по качеству.

Перечень документов, используемых в производстве и выпуске готовой продукции, называется Основными записями изделия (ОЗИ). ОЗИ определяет или дает указание на местонахождение всей документации, относящейся к разработке и изготовлению продукции, т.е., спецификации материалов (СМ); спецификации изделий; спецификаций упаковки и маркировки; чертежей компонентов, списка утвержденных поставщиков; методик производства и обеспечения качества, маркировки; корпоративных политик и процедур; данных об изготовлении изделия; а также процедур проверок во время приемки, в процессе производства и заключительных проверок. Система контроля документации BEC обеспечивает наличие действующих версий соответствующей документации на всех участках выполнения операций, включая все аспекты системы обеспечения качества.

10.6.4. Производственные и окончательные испытания для выпуска продукции

Процедуры производственных и окончательных испытаний, связанные с проверкой изделий ВЕС, определяются на соответствующем этапе последовательности в производственной документации (протокол на партию). Таким образом, вся информация, необходимая оператору для выполнения соответствующих испытаний, легкодоступна и имеется в наличии. Благодаря этому все испытания проводятся до отпуска продукции.

10.6.5. Корректирующие и профилактические действия

В процедуре GLB-QS-PCD-0006 «Корректирующие и профилактические действия (КПД)» описан процесс определения областей, требующих выполнения корректирующих и/или профилактических действий. В данной процедуре также предусмотрена система подготовки и выполнения этих действий.

Несоответствия и исправительные и профилактические меры могут иметь место во многих областях, включая без ограничения следующие:

- Жалобы заказчиков и система работы с жалобами. (GLB-QS-PCD-0004)
- Внутренние аудиты
- Внешние аудиты (Регулятивных органов)
- Действия на местах (Отзыв) (GLB-RA-PCD-0005)
- Анализ управления
- Отказ системы обеспечения качества
- Анализ данных и показателей качества
- Технологическая неисправность
- Анализ ошибок проектирования

При необходимости составляется запрос на корректирующие/профилактические действия (КПД).

10.7. Заключение

Как описано выше, в ВЕС внедрена комплексная система проектирования, разработок и контроля. Кроме того, в ВЕС используется система обеспечения качества, отвечающая требованиям стандарта EN ISO 13485. Периодические официальные обзоры и внутренние аудиты качества обеспечивают неизменное соблюдение данного стандарта. Соответственно, свидетельства, приведенные выше, подтверждают соответствие анализаторов DxH 900 Важнейшим требованиям Директивы IVDD 98/79/EC.

11 Верификация и валидация продукции

11.1. Испытания для верификации / валидации проектного решения

Поскольку анализатор DxH 900 относится к семейству изделий DxH 800, многие действия по верификации и валидации применяются и к DxH 900. Поэтому повторная верификация и валидация проводились только для той области, в которой было изменено программное обеспечение. Испытание функциональности изделия проводилось на анализаторах 800 и 900 и на их реагентах в целях демонстрации соответствия стандартам характеристик продукции, представленным в Документе с исходными данными. Спецификации характеристик предусматривают обоснованную гарантию безопасности и эффективности изделия, спроектированного и изготовленного в соответствии с его предназначением. Испытание также служит валидацией проектного решения в том отношении, что оно демонстрирует соответствие продукта нуждам пользователя, первичным рабочим функциям и предназначению, как указано в Документе с исходными данными. Данные размещаются в CPDM в рамках представления OUS по Проекту 9088.

1.1 Цель и сфера рассмотрения

Цель настоящего документа заключается в представлении сводного описания испытаний на надежность и результатов системы / программного обеспечения анализаторов DxH 900 и DxH SMS II.

Данная сфера рассмотрения относится к верификации позиций, перечисленных в качестве новых параметров Eagle в Плане проектирования разработки Eagle, кат. № C09593, ред. AF, и Спецификации требований к изделию Bargasuda, кат. № 0305410, ред. HJ

Краткое описание

- Надежность анализатора DxH 900 и системы подключения соответствует целевым показателям надежности события C + и события типа C, изложенным в Целевых показателях надежности рабочей ячейки подключения DxH.
- С помощью DxH 900 выполнена верификация установки и коммуникаций ЛИС и Remisol.
- Работоспособность DxH 900 должна быть равной или выше работоспособности DxH 800.
- Значения среднего времени между событиями типа C в рабочих сутках лаборатории DxH 900 должны быть не меньше (или больше) значений для отдельного DxH 900 и рабочей ячейки DxH 900
- С помощью DxH 900 выполнена верификация настройки дилуэнта Quad и изменения сигнализатора
- С помощью DxH 900 выполнена верификация надлежащей активации Sepsis в системе DxH 900
- Экспериментальные исследования соответствия требованиям не показали никаких результатов, которые могут считаться риском несоответствия нормативам или требованиям

- С помощью DxH 900 выполнена верификация функциональности цветовой схемы вкладок ежедневных проверок

Схема исследования:

Организация испытаний

Материалы

- Анализаторы: отдельные (3) DxH 900, (1) 801, (1) 1601, (1) 2401, (1) DxH SMS II
- ЛИС – (3) серверы Remisol – (3) компьютеры ЛИС LISCAT.
- Реагенты, контроли и калибраторы, требуемые для надлежащей работы DxH 900 и системы подключения рабочих ячеек DxH.
- Принтер для этикеток со штрих-кодом с программным оборудованием для печати.
- Типы кассет и пробирки для отбора образцов DxH 900, предусмотренные каждым тестовым сценарием.
- Подключения центрального монитора управления и распределительной коробки

Заключение:

- Испытания надежности системы подключения DxH в рамках рабочего процесса пользователя достигли целевых показателей надежности события типа C + и события типа C, изложенных в Целевых показателях надежности подключения рабочей ячейки DxH, кат. № B26986, Ред. AD
- Анализатор DxH 900 по умолчанию настраивается на дилуэнт Quad.
- Переход с одной пары дилуэнта Quad на другую не приводит к неточным результатам пациента или фоновым подсчетам. Выпадающее меню выбора пары дилуэнта Quad настраивается по умолчанию на пару с неистекшим сроком годности, функционально, удобно в работе и не вызывает системных ошибок.
- Результаты MRV и IRF передаются в ЛИС или IQAP.
- Цвет вкладок ежедневных проверок меняется на красный, обозначая часть невыполненной диагностики.
- В автономном режиме без событий в анализаторе DxH 900 появляется подсветка "beach light". В случае присоединения DxH SMS II к DxH900, мигающие сигналы появляются по завершении обработки мазков на анализаторе DxH SMS II, при этом не наблюдается никаких несоответствий между сигналами экрана состояния/ сигнализатора/ состояния анализатора.
- Результаты LDW и MDW отображаются в системе DxH 900 и динамическом функционале LAS на анализаторе DxH 900
- Испытания RMS, выполненные в рамках рабочих процессов пользователя, показали функциональность и успешность регистрации PROService; подключение к RMS не влияет на рабочие процессы пользователя; подключение к RMS и передача данных не влияют на испытание на скорость и сопутствующее время отклика.

- Были выполнены экспериментальные исследования на соответствие требованиям, при этом исследования не выявили свидетельства каких-либо проблем соответствия требованиям анализатора, которые связаны с риском потенциальных действий на местах.

11.2. Аналитические рабочие характеристики

11.2.1. Повторяемость

Область применения – цельная кровь

Верификация соответствия повторяемости для параметров ППК, лейкограммы, NRBC и ретикулоцитов на анализаторе DxH 900 спецификации характеристик.

Методика – цельная кровь:

Тест на внутрианалитическую повторяемость для параметров ППК, лейкограммы, NRBC и ретикулоцитов выполнен с использованием десяти аспираций в автоматической тестовой панели CDR. Для получения результатов применялось пользовательское приложение "Повторяемость" в программном обеспечении. Испытанные уровни параметров соответствовали указанным в процедуре тестирования.

Тесты на внутрианалитическую повторяемость биологических жидкостей для подсчета TNC и BF-RBC выполнялись с использованием десяти аспираций в ручном режиме обработки одной пробирки с тестовой панелью BFC. Для получения результатов применялось пользовательское приложение "Повторяемость" в программном обеспечении. Испытанные уровни параметров соответствовали указанным в процедуре тестирования.

Помимо диапазонов параметров, указанных в ИПП анализатора DxH800, также испытывались самые низкие диапазоны повторяемости WBC и PLT для верификации отсутствия влияния новой конструкции крышки и конфигурации дилуэнта Quad на характеристики нижнего уровня.

Результаты:

Испытания на повторяемость выполнялись с использованием сочетания нормальных образцов цельной крови, клинических образцов, обработанных образцов и клеточного контроля 6 С уровня 3 в целях получения диапазонов для каждого параметра, требуемого процедурой испытаний. Образцы, использованные для MDW, отбирались в K2.EDTA. Испытания проводились с 18.01.2018 по 13.02.2018, а также 02.04.2018. Испытуемые анализаторы соответствовали спецификациям повторяемости для всех параметров. Из-за некоторых патологических образцов крови объем, полученный для испытаний, был меньше требуемого объема для получения десяти реплик. Поэтому при получении менее 10 реплик был проанализирован второй образец для такого же параметра и диапазона. Для получения NRBC>15 использовался

клеточный контроль 6 С уровня 3, № партии 143192030, срок годности – 08.04.2018, на ВА51011. Результаты представлены в Таблице ниже.

Таблица 11-2: Характеристики повторяемости

Параметр	Уровень	Спецификация	Кол-во	Средний результат испытаний	Результат испытаний %CV или SD
WBC	0,10 - 0,50	$\leq 15,0\% \text{ CV}$	10	0,45	2,85%
WBC	0,50 - 2,00	$\leq 5,0\% \text{ CV}$	10	1,60	1,70%
WBC	5,00 - 10,00	$\leq 3,0\% \text{ CV}$	10	5,18	0,87%
RBC	4,50 - 5,50	$\leq 1,5\% \text{ CV}$	10	5,02	0,73%
Hgb	14,00 - 16,00	$\leq 1,5\% \text{ CV}$	10	14,10	0,63%
MCV	80,00 - 90,00	$\leq 1,0\% \text{ CV}$	10	85,21	0,47%
RDW %	12,00 - 14,00	$\leq 2,5\% \text{ CV}$	10	12,81	0,87%
RDW-SD	33,00 - 48,00	$\leq 2,5\% \text{ CV}$	10	42,26	1,11%
Тромбоциты	3,00 - 10,00	$\leq 20,0\% \text{ CV}$	10	7,10	4,60%
Тромбоциты	10,00 - 15,00	$\leq 12,0\% \text{ CV}$	10	11,20	6,09%
Тромбоциты	200,00 - 400,00	$\leq 3,5\% \text{ CV}$	10	221,50	1,59%
MPV	8,00 - 10,00	$\leq 2,5\% \text{ CV}$	10	8,23	1,45%
Нейтрофилы %	50,00 - 60,00	$\leq 3,5\% \text{ CV}$	10	55,01	0,93%
Лимфоциты %	25,00 - 35,00	$\leq 5,0\% \text{ CV}$	10	31,55	1,77%
Моноциты %	5,00 - 10,00	$\leq 10,0\% \text{ CV}$	10	6,65	2,98%
Эозинофилы %	2,00 - 5,00	$\leq 13,5\% \text{ CV}$ или $\leq 0,5 \text{ SD}$	10	4,84	4,68 %
Базофилы %	0,50 - 1,50	$\leq 0,5 \text{ SD}$	10	0,57	0,19 SD
NRBC	1,00 - 2,00	$\leq 0,3 \text{ SD}$	7	1,03	0,18 SD
NRBC	1,00 - 2,00	$\leq 0,3 \text{ SD}$	8	1,04	0,19 SD
NRBC	2,00 - 15,00	$\leq 20\% \text{ CV}$	7	5,87	10,27%
NRBC	2,00 - 15,00	$\leq 20\% \text{ CV}$	9	7,42	3,90%
NRBC	>15,00	$\leq 15\% \text{ CV}$	10	19,59	2,50%
Ретикулоциты %	0,00 - 1,50	$\leq 0,25 \text{ SD}$	10	0,76	0,09 SD
Ретикулоциты %	1,50 - 4,00	$\leq 0,70 \text{ SD}$	10	1,60	0,09 SD
Ретикулоциты %	4,00 - 15,0	$\leq 7\% \text{ CV}$	8	4,41	3,03%

Параметр	Уровень	Спецификация	Кол-во	Средний результат испытаний	Результат испытаний %CV или SD
Ретикулоциты %	4,00 - 15,0	$\leq 7\% \text{ CV}$	9	10,85	4,32%
IRF	$\geq 0,2$	$\leq 20\% \text{ CV}$	10	0,58	5,08%
MRV	100,00 - 120,00	$\leq 5,0\% \text{ CV}$	10	119,2	2,16%
MDW	Н/Д	$\leq 10,00\% \text{ CV}$	10	32,44	6,7%

Заключение:

Результаты (повторяемости) погрешности цельной крови на анализаторе DxH 900 показали приемлемые рабочие характеристики.

Область применения – биологическая жидкость:

Верификация соответствия (повторяемости) погрешности цельной крови предлагаемого анализатора DxH 900 спецификации характеристик.

Методика:

Погрешность для биологических жидкостей оценивалась в соответствии с утвержденным стандартом CLSI H26-A2 "Валидация, верификация и обеспечение качества автоматизированных гематологических анализаторов". Данное исследование проводилось в компании Бекмен Кюльтер, Майами, Флорида.

Образцы разведенной цельной крови подготавливались таким образом, чтобы параметры BF-TNC и BF-RBC находились в пределах диапазонов, указанных в Таблице 22 ниже. В режиме биологических жидкостей испытывалось по десять реплик на каждый образец. Для различных параметров испытывались различные образцы. Образцы произвольно распределялись между тремя анализаторами DxH 900 в рабочей станции. Никакие данные не исключались из анализа.

Результаты:

Все результаты соответствовали критериям приемлемости.

Таблица 11-2-3: Погрешность биологических жидкостей

Параметр	Уровень	Спецификация	Кол-во	Средний результат испытаний	Результат испытаний %CV или SD
TNC	50 - 2000	$\leq 15,0\% \text{ CV}$	10	1,581	0,97%
BF-RBC	10,000 - 15,000	$\leq 10,0\% \text{ CV}$	10	13,232	4,09%

Заключение:

Результаты (повторяемости) погрешности биологических жидкостей на анализаторе DxH 900 показали приемлемые рабочие характеристики.

11.2.2. Линейность: цельная кровь

Область применения:

Верификация соответствия линейности цельной крови анализатора DxH 900 спецификациям характеристик.

Методика:

Тесты на линейность выполнялись на тестовой панели ППК для WBC, RBC, Hgb и PLT с использованием контроля линейности LIN-X, № партии 4410280K, срок годности – 28.03.18, в соответствии с инструкциями на листке-вкладыше испытуемых анализаторов DxH900.

Результаты:

Тесты на линейность с контролем линейности LIN-X выполнены 26.01.18 на испытуемых анализаторах DxH900 BA51011 и MP00007. Данные были маркированы в LIDL версии 3.23.5 и сохранены под номером проекта 1738 для BA51011 и 1740 для MP00007. Данные были проанализированы с помощью LIDMA версии 8.3.5.0. Контроль линейности LIN-X соответствовал всем точкам данных на обоих анализаторах. Для каждого исследования линейности были представлены следующие результаты в отношении каждого анализатора:

Рис. 1: Линейность WBC BA51011

Линейность RBC BA51011

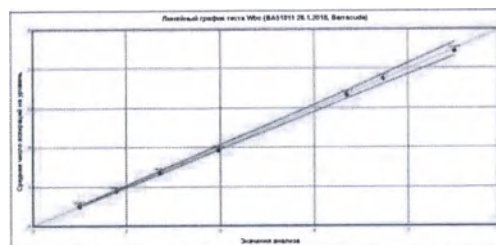
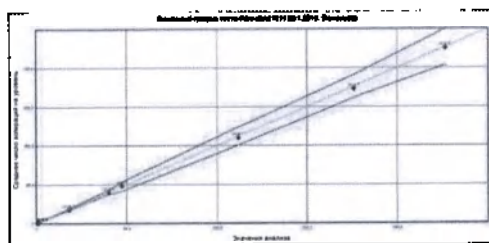


Рис. 2: Линейность Hgb BA51011

Линейность PLT BA51011

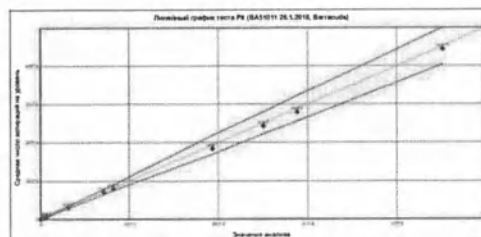
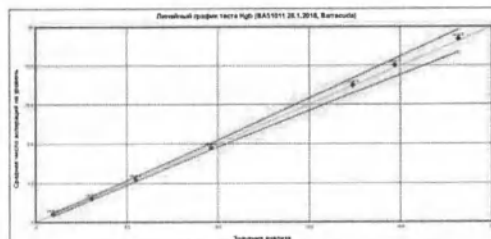
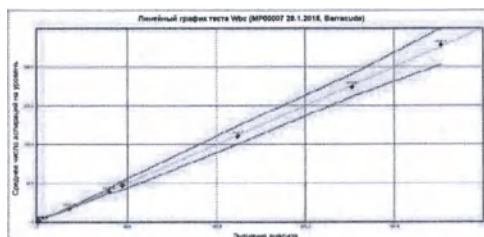


Рис. 3: Линейность WBC MP00007



Линейность RBC MP00007

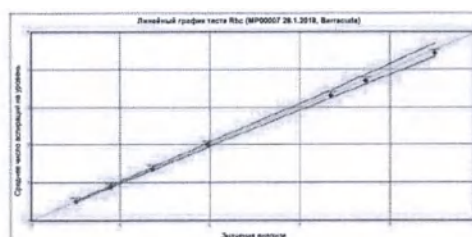
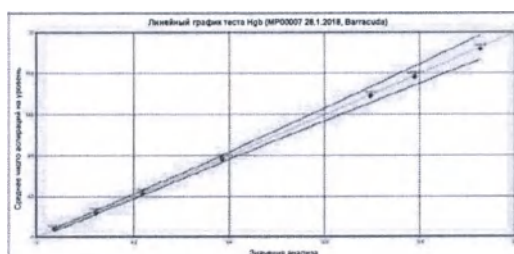
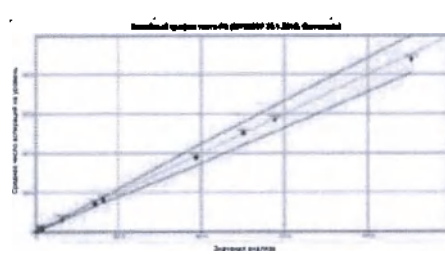


Рис. 4: Линейность Hgb MP00007



Линейность PLT MP00007



Заключение:

Для этого тестового сценария были получены ожидаемые результаты.

11.2.3. Линейность: биологические жидкости

Область применения:

Верификация соответствия линейности биологических жидкостей предлагаемого анализатора DxH 900 спецификациям характеристик.

Методика:

Линейность оценивалась в соответствии с утвержденным руководством CLSI EP06-A "Оценка линейности процедур количественных измерений: Статистическая методика". Исследование проводилось в компании Бекмен Культер, Майами, Флорида.

Тесты на линейность для биологических жидкостей выполнялись в соответствии с процедурой испытаний (справочный документ 1.3.26) и анализировались в соответствии с CLSI EP6-A специалистом компании по биостатистике с использованием статистического программного обеспечения SAS. Растворы TNC подготавливались с использованием аналогов клеточного контроля, и разведения BF-RBC подготавливались с использованием нормального донорского образца цельной крови.

Результаты:

Тесты на линейность TNC режима биологических жидкостей выполнены 02.02.18 с использованием аналогов WBC, № партии 1093110, срок годности – 21.04.18, и сред 4C, № партии 278197, срок годности – 10.04.18, для обоих испытуемых анализаторов. Разведения анализировались в произвольном порядке в аналитическом режиме с использованием однопровибирочной обработки BF и четырех реплик каждого раствора. Данные были проанализированы специалистом компании по биостатистике 07.02.18, и оба испытуемых анализатора соответствовали всем точкам данных.

Заключение:

Результаты для BF-RBC и BF-TNC на анализаторе DxH 900 демонстрируют приемлемые характеристики линейности биологических жидкостей.

11.2.4. Сравнение процедур измерения: точность анализа цельной крови**Область применения:**

Верификация соответствия результатов цельной крови на анализаторе DxH 900 спецификациям систематической ошибки в сравнении с анализатором DxH 800.

Методика:

Для испытаний на точность в период с 18.01.18 по 24.01.18 было собрано 283 образца цельной крови (74 нормальных, 189 клинических).

Испытания на точность выполнялись в автоматическом режиме с использованием тестовой панели CDR путем двукратного анализа каждого образца крови с использованием испытуемых анализаторов BA51011 и MP00007, а также компаратора AU12144.

Калибратор S-Cal анализировался на испытуемых анализаторах и компараторе каждый день испытаний на точность в случае необходимости нулевой калибровки.

Для каждого образца были подготовлены и окрашены два ручных клиновидных мазка. Эти мазки хранились в резерве на случай необходимости арбитражного рассмотрения.

Результаты для параметров ППК, лейкоцитарной формулы, NRBC, IRF и MRV сравнивались с использованием спецификаций точности в СТИ Bapacuda для сравнения с другим автоматическим гематологическим анализатором.

Ретикулоциты анализировались специалистом по биостатистике с использованием метода Пассинга-Баблока для обоих испытуемых анализаторов.

Был выполнен анализ клинической чувствительности и специфичности для флажирования параметров дифференцировки WBC. Результаты флажирования анализатора DxH900 сравнивались с флажированием анализатора DxH800.

Результаты:

Результаты ППК, дифференцировки WBC, MRV, IRF и NRBC для испытаний на точность соответствуют спецификациям точности, указанным в СТИ Bactasuda для BA51011 и MP00007. Выполнено сравнение флажирования на высшем уровне чувствительности между анализаторами DxH900 и компаратором DxH800 для следующих сообщений о подозрительных результатах: Бластные клетки, Незрелые гранулоциты, Сдвиг влево и Атипичные лимфоциты

Результаты ретикулоцитов соответствуют спецификациям точности, указанным в СТИ Bactasuda для BA51011 и MP00007.

Систематическая ошибка рассчитывалась в различных перцентильных точках (25, 50 и 75) и точках принятия медицинских решений, в зависимости от обстоятельства. Доверительные пределы рассчитывались на основе стандартных ошибок и доверительного интервала 95%. Верхние/нижние доверительные пределы сравнивались с пределами приемлемости.

Заключение:

Результаты сопоставимости цельной крови на анализаторе DxH 900 показали приемлемые характеристики по сравнению с анализатором DxH 800.

11.2.5. Предел контрольной пробы

Область применения:

Цель этого тестового сценария заключается в верификации соблюдения спецификаций параметров WBC, Plt, BF-RBC и TNC для нижнего предела количественного определения (НПКО) с использованием системы дилуента DxH и лизирующего реагента DxH. НПКО WBC, Plt, BF-RBC и TNC совпадает с фоновым пределом. Новые металлические крышки, монитор фронтального монтажа, компьютер и кабели теоретически могут повлиять на электротехнические характеристики анализатора. Кроме того, новая конфигурация дилуента Quad может привести к образованию пузырей.

Испытание на ПКО выполнялось на тестовой панели CBC, CDR, CD и CR в кассетной системе, по 5 реплик на каждой панели – всего 20 реплик, и 20 реплик в однопроводной системе в качестве цикла BF в AM и PM в течение трех дней, всего 120 циклов анализа цельной крови в кассетной системе, а также 120 однопроводных циклов BF с использованием двух партий дилуента DxH и лизирующих реагентов DxH.

Для испытаний на НПО и НПКО было подготовлено разведение свежего образца цельной крови с целью получения исходного раствора со значением в одном из следующих запланированных диапазонов (WBC – 60-70 x 10³/мкл, PLT – 7-9 x 10³/мкл, TNC – 45-50 клеток/мм³, BF-RBC – 2450- 2470 клеток/мм³). Было получено четыре образца на каждый параметр – всего 16 образцов. Было подготовлено два комплекта из одиннадцати разведений исходного раствора с десятипроцентным шагом увеличения от 0% до 100%. Один набор разведений был проанализирован на каждом из испытываемых анализаторов. Пять реплик каждого уровня разведения было проанализировано на каждом испытываемом анализаторе на тестовой панели OAK для WBC и Plt, и пять реплик – на каждом анализаторе на тестовой панели BFC для TNC и BF-RBC. Для оценки использовались два номера партии дилуента DxH и лизирующего реагента DxH.

Систематическая ошибка была установлена путем анализа пяти нормальных образцов цельной крови каждый день в двух повторях на испытываемых анализаторах и компараторе DxH800 с помощью тестовой панели OAK.

Результаты:

Испытание на Возможность обнаружения для НПКО выполнялось в соответствии с CLSI EP17-A2 с использованием профилей точности для НПО и НПКО и непараметрического метода. Испытания проводились с 06.02.18 по 23.02.18. Во время анализа ПКП наблюдались высокие результаты BF-RBC нескольких образцов на каждом испытываемом анализаторе. Был составлен ОДС 9361-0179 для изучения проблемы отказов на анализаторах DxH900 MP00007 и DxH900 BA51011. Оба испытываемых анализатора не соответствовали спецификациям ПКП BF-RBC <500 клеток/мм³ согласно СТИ Bapacuda. Исследование основной причины показало, что на пути трубок от механизма подачи до ванны RBC имелись участки, направление которых могло привести к образованию пузырей. Направление трубок и фитингов было изменено таким образом, чтобы уменьшить образование пузырей в обоих анализаторах. Испытания на ПКП для BF-RBC были повторены с 07.03.18 по 09.03.18 на MP00007 и BA51011. Испытания на предел контрольной пробы (ПКП) BF-RBC были повторно выполнены путем анализа 120 контрольных проб дилуента в однопроводной системе в виде цикла BF в AM и PM обоих испытываемых анализаторов. Использовались два различных номера партии дилуента DxH и лизирующего реагента DxH. Данные ПКП были проанализированы специалистом по биостатистике компании 13.3.18 в соответствии с рекомендациями CLSI EP17-A2, и оба анализатора соответствовали

спецификациям для предела контрольной пробы (ПКП). Результаты ПКП см. в Таблица 1 ниже.

Было проанализировано 60 нормальных образцов крови, по пять в каждый день испытаний в двух повторах на каждом испытуемом анализаторе и компараторе на тестовой панели ОАК для определения систематической ошибки, и результаты приведены в **Error! Reference source not found.** Испытания на нижний предел обнаружения (НПО), нижний предел количественного определения (НПКО) для WBC, PLT, BF-RBC и TNC выполнялись с использованием 16 нормальных доноров, по четыре образца на каждый параметр. Для оценки использовались два номера партии дилуента DxH и лизирующего реагента DxH. Данные были проанализированы специалистом по биостатистике компании 07.03.18. Возможность обнаружения для НПКО выполнялась в соответствии с CLSI EP17-A2 с использованием профилей точности для НПО и НПКО и непараметрического метода для ПКП.

В настоящем отчете документируются только результаты для НПКО по каждой процедуре испытаний. НПКО оценивался на основе спецификаций точности % систематической ошибки и спецификаций повторяемости % KB, указанных в **Error! Reference source not found.** и **Error! Reference source not found.** Результаты нижнего предела количественного определения (НПКО) по каждому испытуемому анализатору для параметров WBC, PLT, TNC и BF-RBC соответствуют спецификациям, указанным в СТИ Barracuda, см. **Error! Reference source not found.** – **Error! Reference source not found.** и **Error! Reference source not found.**

Таблица 1-2-5: Анализаторы DxH900 BA51011 (испытуемый) и MP00007 (испытуемый)
Результаты предела контрольной пробы BF-RBC для ОДС 9361-0179

Аналит	Анализатор	Кол-во	Среднее	SD	Мин.	Макс.	ПКП	Спецификация	Заключение
BF-RBC	BA51011	120	89,96	97,39	0,00	487,00	292,00	500,00	Соответствует
BF-RBC	MP00007	120	99,64	112,33	0,00	571,00	363,00	500,00	Соответствует

Заключение:

Результаты испытаний на предел контрольной пробы, нижний предел обнаружения и нижний предел количественного определения на анализаторе DxH 900 демонстрируют приемлемые характеристики.

11.2.6. Перенос

Область применения:

Испытания на внутрирежимный перенос выполнялись в автоматическом режиме CDR с использованием пользовательского приложения "Carryover" (Перенос) в программном обеспечении.

Для достижения следующих уровней в ходе испытаний использовались образцы нормальной цельной крови, клинические образцы и образцы крови, измененные по концентрации или добавлением аналогов:

WBC > 90,0

WBC > 300

RBC > 6,20

Hgb > 22,0

PLT > 900

Для контрольных проб использовался дилуэнт DxH, № партии 3519910, срок годности – 18.04.19. Для проб с высоким содержанием WBC использовались аналоги WBC, № партии 1093110, срок годности – 21.04.18.

Перенос для биологических жидкостей

Испытания на перенос для биологических жидкостей выполнялись путем анализа одной реплики образца, который был изменен для получения высокого содержания TNC (до 89 000), и подсчет RBC (до 6,2 x 10⁶ клеток/мкл) проводился в кассетной системе с использованием тестовой панели CDR. Сразу после этого два отдельных новых образца дилуэнта были обработаны в однопроводной системе с использованием тестовой панели BFC. Было подтверждено, что результаты для TNC и BF-RBC из второго дилуэнта были меньше фоновых пределов в СТИ Barracuda.

Результаты:

Испытания на перенос выполнены для DxH900 MP00007 и DxH900 AB51011 25.01.18. Результаты испытаний на перенос для обоих испытуемых анализаторов были восстановлены в пределах переноса, указанных в СТИ Barracuda. Результаты представлены в Таблица 11-2-2 – Таблица 11-2-6.

Таблица 11-2-2: Перенос на MP00007, BA51011

WBC > 90

Режим CnDR	WBC	RBC	Hgb	PLT	Лейкогра мма	NRBC	Ретикулоц иты
MP00007	0,10%	0,04%	0,20%	0,04%	27, 20, 23	5, 4, 1	25, 10, 7
AB51011	0,13%	0,03%	0,40%	0,03%	14, 20, 27	12, 10, 6	16, 2, 2
Спецификация	≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤200 Ev	≤75 Ev	≤600 Ev

Таблица 11-2-3: Перенос на MP00007, BA51011

WBC > 300

Режим CnDR	WBC	RBC	Hgb	PLT	Лейкогра мма	NRBC	Ретикулоц иты
MP00007	0,15%	0,05%	0,13%	-0,03%	45, 28, 31	19, 6, 3	42, 10, 10
AB51011	0,20%	0,04%	0,17%	0,11%	31, 18, 15	25, 5, 6	19, 9, 9
Спецификация	≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤200 Ev	≤100 Ev	≤600 Ev

Таблица 11-2-4: Перенос на MP00007, BA51011

Стр. 11-12

Шабл.: BCCT0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Кальтер

«код версии
Ред. 3,1

»

RBC > 6,20 и Hgb > 22,0

Режим CnDR	WBC	RBC	Hgb	PLT	Лейкограмма	NRBC	Ретикулоциты
MP00007	0,20%	0,04%	0,16%	0,62%	17, 17, 23	5, 0, 1	44, 6, 3
AB51011	0,16%	0,00%	0,17%	-0,39%	23, 5, 23	9, 1, 12	25, 1, 8
Спецификация	≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤200 Ev	≤75 Ev	≤600 Ev

Таблица 11-2-5: Перенос на MP00007, BA51011

Тромбоциты > 900

Режим CnDR	WBC	RBC	Hgb	PLT	Лейкограмма	NRBC	Ретикулоциты
MP00007	0,09%	0,03%	0,13%	0,04%	46, 30, 60	4, 6, 2	38, 8, 7
AB51011	0,11%	0,03%	0,26%	0,02%	30, 33, 26	14, 7, 10	34, 9, 1
Спецификация	≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤200 Ev	≤75 Ev	≤600 Ev

Таблица 11-2-6: Перенос для биологических жидкостей на MP00007 (испытываемый) и BA51011 (испытываемый)

TNC до 89 000 и BF-RBC до $6,2 \times 10^6$ клеток/мкл

Режим CnDR	BF-TNC	BF-RBC
MP00007	4	70
AB51011	4	43
Спецификация	≤ 20 клеток / мм ³	≤ 1000 клеток / мм ³

Заключение:

Результаты испытаний на перенос на анализаторе DxH 900 показали приемлемые характеристики.

11.3. Электромагнитная совместимость/интерференция**Область применения:**

Верификация статуса электромагнитной совместимости (ЭМС) отдельного анализатора DxH 900

Методика:

Испытание проведено на отдельном анализаторе DxH 900, и установлено соответствие всем соответствующим требованиям ЭМС.

Анализ:

Во всех испытаниях на помехоустойчивость применялись критерии эффективности. Согласно критериям эффективности, оборудование должно продолжать работу по назначению в ходе испытания и после него. При использовании оборудования по назначению не допускается никакого ухудшения эффективности или потери функциональности ниже уровня эффективности, указанного производителем. Уровень эффективности может быть заменен допустимой потерей эффективности. Если минимальный уровень эффективности или допустимая потеря эффективности не указаны производителем, то любой из этих показателей может быть выведен из описания изделия и документации, а также разумных ожиданий пользователя от оборудования, используемого по назначению.

Помехоустойчивость в отношении ЭМС определялась применительно к электромагнитным явлениям, с учетом рабочих режимов EUT, которые могут повлиять на результаты данных, и рабочих режимов EUT, которые могут повлиять на обработку образцов и пользовательский интерфейс. Результаты обработки и анализа образцов контролировались, регистрировались и анализировались для каждого выполненного испытания на помехоустойчивость

Заключение:

Оценка ЭМС анализатора DxH 900 соответствует техническим требованиям EN 61326-1:2013 и EN 61326-2-6:2013. Анализатор DxH 900 также признан соответствующим техническим требованиям EN 61326-1:2013 и EN 61326-2-6:2013.

11.4. Испытание на вибрацию

Испытание на вибрацию выполнялось на анализаторе DxH 800 и применимо к анализатору DxH 900, поскольку он входит в семейство изделий.

Область применения:

Определение влияния вибрации вследствие взаимодействия нескольких анализаторов в конфигурации рабочей станции на результаты измерения.

Методика:

Влияние соединения анализаторов DxH 800 и DxH SMS в конфигурациях рабочей станции оценивалось путем сравнения фоновых значений системы и СКЗ (среднеквадратичное значение) шума переменного тока для каждого канала измерений клеток крови в сравнении с пределами спецификации.

Влияние на результаты измерения отсутствует, если фоновые значения системы и помехи СКЗ шума переменного тока остаются в пределах спецификации во время испытания на вибрацию.

Для каждого тестового сценария протокол включал в себя:

1. Выключение и запуск
2. Успешное завершение ежедневных проверок, включая фоновые значения системы
3. Для каждого испытуемого анализатора: получение 20 измерений СКЗ шума переменного тока для каждого канала измерения клеток крови модулей ППК и VCS при непрерывной работе всех других анализаторов (DxH 800 и DxH SMS) в тестовой конфигурации

Было выполнено одиннадцать тестовых сценариев, представляющих различные конфигурации рабочей станции, см. Рис. 1 - 4 ниже.

Светло-синяя ячейка обозначает испытуемый анализатор, а темно-синие ячейки – требования конфигурации.

Результаты:

Все тестовые сценарии для конфигураций отдельного анализатора и рабочей станции с подключением соответствовали требованиям измерений СКЗ шума переменного тока, а также фоновых значений системы.

Заключение:

Согласно данному исследованию, свидетельства влияния объединения нескольких анализаторов в конфигурации рабочей станции на измерение результатов отсутствуют.

11.5. Заключение

Свидетельства, представленные в результатах испытаний по верификации и исследований по валидации проектных решений, подтверждают, что анализ на DxH 800 с его реагентами соответствует их предназначению и удовлетворяет применимым Важнейшим требованиям Директивы IVDD 98/79/ЕС.

12 СТАБИЛЬНОСТЬ

12.1. Испытания срока хранения

Область применения:

В настоящем исследовании обобщены данные, полученные по протоколу квалификационных испытаний стабильности. Анализатор DxH 900 был утвержден в составе анализаторов семейства DxH 800. Поэтому описанные ниже испытания, выполненные на анализаторе DxH 800, применимы к анализатору DxH 900.

Реагенты, предназначенные для использования на платформе анализатора DxH 800, представляют собой выпускаемые составы с известными характеристиками стабильности. Тестирование характеристик проводилось с использованием трех партий реагентов в заданной конфигурации упаковки. Как минимум, одна партия была проверена по истечении срока годности.

Представленные данные:

- Верификация заявленного срока хранения (закрытый контейнер) и срока использования (открытый контейнер) для DxH 800: Дилуэнт, лизирующий реагент и очиститель.
- Верификация характеристик контролей и калибратора в диапазоне рабочих температур от 18 °C до 32 °C.

Схема исследования:

Испытания проводились на трех анализаторах DxH 800. Перед началом протокола испытаний было выполнено исходное исследование для определения пригодности анализаторов. Рабочие характеристики анализаторов проверялись при комнатной температуре и повторно после перемещения испытуемых анализаторов в климатические камеры.

Результаты:

Клеточный контроль 6C – три испытанных партии соответствуют спецификациям стабильности в течение 95 дней в закрытом состоянии/16 дней в открытом состоянии при 2-8 °C.

Клеточный контроль 6C Plus - >95% восстановленных значений в пределах ожидаемого диапазона в течение срока хранения 95 дней

Калибратор S-CAL® – три испытанных партии соответствуют спецификациям стабильности в течение 73 дней в закрытом состоянии/1 часа в открытом состоянии при 2-8 °C.

Дилуэнт DxH – три испытанных партии соответствуют спецификациям стабильности в течение 18 месяцев в закрытом состоянии/60 дней в открытом состоянии при 2-40 °C.

Контроль биологических жидкостей – для уровней контролей 1 - 2 выполнены испытания трех партий, которые соответствуют спецификациям стабильности в течение 120 дней в закрытом состоянии/16 дней в открытом состоянии при 2-8 °C.

Клеточный контроль ReticX – для уровней контролей 1 - 3 выполнены испытания трех партий, которые соответствуют спецификациям стабильности в течение 95 дней в закрытом состоянии/7 дней в открытом состоянии при 2-8 °C.

Контроли линейности LINX – для уровней контролей 0 - 11 выполнены испытания трех партий, которые соответствуют спецификациям стабильности в течение 120 дней в закрытом состоянии/7 дней в открытом состоянии при 2-8 °C.

Очиститель DxH – три испытанных партии соответствуют спецификациям стабильности в течение 12 месяцев в закрытом состоянии/3 месяцев в открытом состоянии при 2-8 °C.

Контроль Latron CP-X – три испытанных партии соответствуют спецификациям стабильности в течение 365 дней в закрытом состоянии/ 30 дней в открытом состоянии при 2-8 °C.

Полный отчет об испытаниях см. в СН3.6.5.1 "Заявленный срок хранения".

12.2. Стабильность при транспортировке

Следующая процедура испытаний стабильности при транспортировке относится к набору реагентов для дифференцировки лейкоцитов DxH Diff Pack, дилуенту DxH Coulter, клеточному контролю DxH 6C, клеточному контролю DxH 6C Plus, клеточному контролю Retic-X, контролям биологических жидкостей и калибратору S-CAL.

Область применения:

Верификация эквивалентности характеристик отгруженного изделия и неотгруженного изделия.

Схема исследования:

Пять тестовых наборов были испытаны на воздействие вибрации, удара и высоты над уровнем моря.

Методика:

Тестовые сценарии воздействия вибрации, удара и высоты над уровнем моря выполнялись в соответствии с протоколом валидации A62335.

Заключение:

Все данные соответствуют допустимым пределам.

13 Верификация и валидация программного обеспечения

Программное обеспечение относится к Классу Б, версия программного обеспечения 1.2.0.

Результаты испытания для верификации рабочих характеристик анализатора DxH900 соответствуют Плану верификации рабочих характеристик системы Eagle I, кат. № C10584, редакция АВ, основанному на оценках комплексного воздействия, кат. № C10516, редакция АЕ.

Верификационное исследование выполнялось на производственном образце Eagle и экспериментальном анализаторе. Испытание проводилось с 18.01.18 г. по 23.02.18 г. и 02.04.18 г. в соответствии с Процедурой верификации рабочих характеристик системы Eagle, кат. № C13342, редакция АВ.

Проект Eagle нацелен на разработку нового анализатора (DxH 900) на базе платформы анализатора DxH800 согласно Плану проектирования и разработки Eagle, кат. № C09593, редакция АЕ. Основные параметры новой конструкции анализатора включают в себя: новый пользовательский интерфейс (ПИ), новую крышку и внешний вид анализатора с встроенным компьютером и монитором, и опцию четверного дилуэнта для пользователей с большим объемом работы. Монитор будет смонтирован на передней крышке. Компьютер будет находиться внутри напольного шкафа. Конфигурация четверного дилуэнта будет состоять из четырех контейнеров для дилуэнта по 10 л для каждого анализатора. Два из них будут располагаться на верхней полке в правой части напольного шкафа, а другие два – на нижней полке в правой части напольного шкафа.

Реагенты и контроли были такими же, как и для анализатора DxH800. Единственным исключением являлся клеточный контроль 6С, который анализировался как 6С Plus для включения параметров MDW и LDW. Программное обеспечение Eagle было интегрировано с программным обеспечением подключения к Sepsis и изменениями программного обеспечения по проекту Hawk. Требования к эффективности такие же, как для анализатора DxH800, если не указано иное.

Два анализатора DxH900 (экспериментальный СН BA51011 и производственный образец СН MP00007), оснащенные реагентами серии DxH, использовались в качестве испытуемых анализаторов для сбора данных для верификации рабочих характеристик. Все анализаторы были оснащены новой конструкцией крышки, конфигурацией четверного дилуэнта, улучшениями надежности и несколькими изменениями для экономии производственных затрат в соответствии с Планом проектирования и разработки Eagle, кат. № C09593, редакция АЕ. Для каждого тестового сценария были получены ожидаемые результаты.

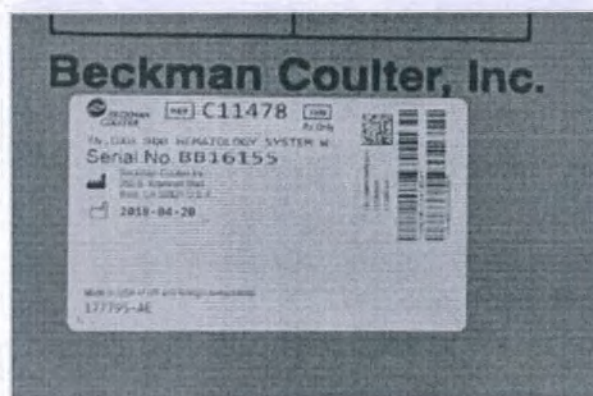
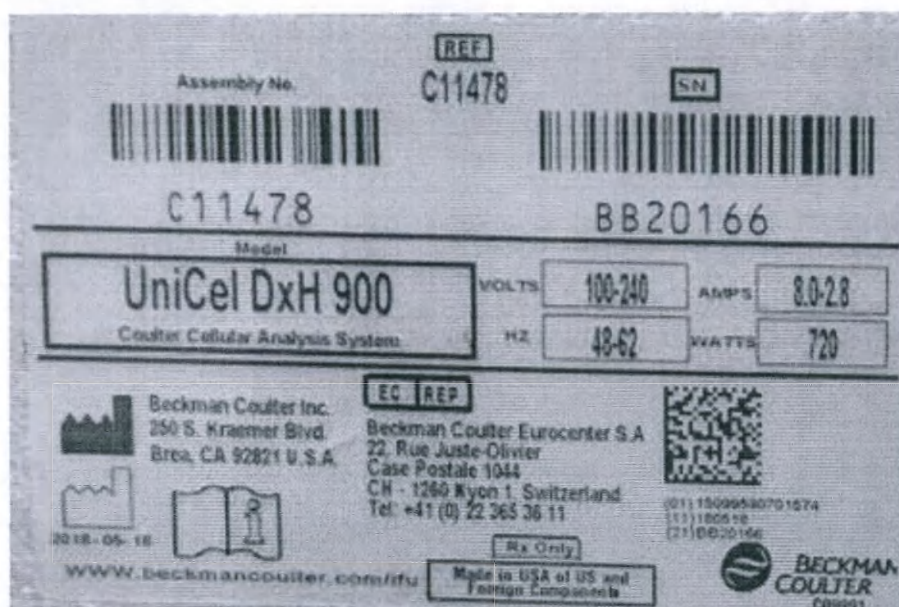
14 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

См. раздел 11.

15 МАРКИРОВКА

Маркировка и Инструкции по применению (ИПП) DxH 900 разработаны в соответствии с глобальной процедурой нормативных требований GLB-QRA-REF-0004 "Глобальные требования к маркировке". Например, при разработке, рассмотрении и утверждении маркировки были учтены требования §8 Приложения I к Директиве IVD, закона US 21 CFR 809.10, стандарта ISO 18113-1,-2,-3 и стандарта EN ISO 15223-1.

Этикеткам присваиваются номера по каталогу, и они контролируются посредством системы Контроля изменений. Записи о пересмотре этикеток отслеживаются на основе номера этикетки по каталогу. Этикетки для каждого изделия входят в состав Основных записей изделия (ОЗИ).





Маркировка на русском языке



Регистрационное удостоверение: Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с
***** от *****г. принадлежностями

Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями

Кат. номер:	C11478
Серийный номер:	см. на оригинальной маркировке
Дата производства:	см. на оригинальной маркировке
Произведено в:	США
Дополнительная информация:	см. на оригинальной маркировке

Производитель:
Beckman Coulter, Inc. (Бекмен Культер, Инк.), 250 S. Kraemer Blvd., Brea, CA 92821, США
Уполномоченный представитель производителя:
ООО "Бекмен Культер", Москва, Россия, 109004, Станиславского 21, стр.3

16 Стерилизация

Неприменимо.

17 Условия хранения и транспортировки анализатора

Температура: от - 30 °С до 60 °С

Влажность: от 10 % до 95 %.

Транспортировка осуществляется всеми видами крытых транспортных средств с соблюдением условий хранения.

18 Требования к обслуживанию и ремонту

См. Инструкцию по эксплуатации

19 Условия и процедуры, относящиеся к утилизации и уничтожению медицинского изделия

Для утилизации продукции, на которую распространяются требования директивы WEEE, пользователю следует обратиться к своему дилеру или в местный офис компании Beckman Coulter, чтобы получить информацию о надлежащей процедуре обеззараживания и программе возврата оборудования, которая упростит процедуру передачи, обработки, восстановления, повторного использования и безопасной утилизации изделия.

Более подробную информации см. в Инструкции по эксплуатации.

20 Гарантийные обязательства

1. Производитель гарантирует соответствие выпускаемых изделий требованиям нормативной и технической документации.

Безопасность и качество изделия гарантируются в течение всего срока годности.

2. Производитель отвечает за недостатки изделия, за исключением дефектов, возникших вследствие нарушения правил пользования, условий транспортирования и хранения, либо третьих лиц, либо непреодолимой силы.

3. Производитель обязуется за свой счет заменить изделие, технические и функциональные характеристики (потребительские свойства) которого не соответствуют нормативной и технической документации, если указанные недостатки явились следствием скрытого дефекта материалов или некачественного изготовления изделия производителем.

Гарантийный срок эксплуатации: 10 лет.

Срок годности: не ограничен.

21 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Декларацию о соответствии смотрите в Приложении В.

Сертификаты ISO смотрите в Приложении С

Сертификаты на свободную продажу смотрите в Приложении D

ПРИЛОЖЕНИЕ А: КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВАЖНЕЙШИХ ТРЕБОВАНИЙ

DxH 900

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
А. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ				
1.	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы при их применении в предполагаемых условиях и целях они не ставили под прямую или косвенную угрозу клиническое состояние или безопасность пациентов либо безопасность и здоровье пользователей или, в соответствующих случаях, других лиц, или безопасность имущества. Любые риски, которые могут быть связаны с их применением, должны быть приемлемыми при их сопоставлении с пользой для больного и совместимыми с высоким уровнем обеспечения здоровья и безопасности.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 ред. 3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 10, 11,
2.	Решения, используемые производителем при проектировании и изготовлении изделий, должны соответствовать принципам безопасности с учетом общепризнанного уровня науки и техники. При выборе наиболее подходящих решений производитель должен руководствоваться следующими принципами в следующем порядке: - исключение или снижение рисков по мере возможности (изначально безопасные исполнение и конструкция), - принятие соответствующих мер защиты по мере целесообразности в отношении рисков, которые невозможно устранить, - информирование пользователей об остаточных рисках, вызываемых любыми недостатками в принимаемых мерах защиты.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 ред. 3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 8, 10, 12
3.	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы они соответствовали одной или нескольким функциям, которые упомянуты в Статье 1(2)(b) и указаны изготовителем, с учетом общепризнанного научно-технического уровня. Они должны иметь рабочие характеристики, объявленные изготовителем, особенно в части аналитической чувствительности, диагностической чувствительности, аналитической специфичности, диагностической специфичности, точности,		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN 13612:2002 ISO 17511:2003	Требования 3, 8, 10, 11

Стр. 2

Шабл.: ВССТ0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

«код версии
Ред. 3.1

»

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	повторяемости, воспроизводимости, включая контроль известных значимых помех и пределов обнаружения, если они относятся к изделию. Возможность оперативного контроля значений, заданных для калибраторов и/или контрольных материалов, должна обеспечиваться посредством доступных процедур эталонного измерения и/или доступных эталонных материалов более высокого порядка.			
4.	Характеристики и эксплуатационные данные, упомянутые в Разделах 1 и 3, не должны испытывать такого отрицательного воздействия, при котором здоровье и безопасность больного или пользователя, а также, в соответствующих случаях, других лиц оказывались бы под угрозой в течение срока службы изделия, указанного изготовителем, если изделие подвергается нагрузкам, которые могут возникать при нормальных условиях эксплуатации. Когда срок службы не устанавливается, вышеупомянутое применяется к сроку службы, обоснованно ожидаемому для изделия подобного вида, с учетом предназначенной цели и ожидаемого использования этого изделия.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012	Требования 3, 6, 8, 10, 11
5.	Изделия должны разрабатываться, изготавливаться и упаковываться таким образом, чтобы их характеристики и функциональные свойства при их предназначенном применении не подвергались неблагоприятному воздействию в условиях транспортировки и хранения (температура, влажность и др.), принимая во внимание инструкции и информацию, предоставляемую изготовителем.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 12, 13
В.	ТРЕБОВАНИЯ К РАЗРАБОТКЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЮ			
1.	Химические и физические свойства			
1.1	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы обеспечивались характеристики и функциональные свойства, указанные в Разделе А "Общие требования". Особое внимание необходимо уделять возможности ухудшения аналитических характеристик из-за несовместимости между используемыми материалами и образцами (например, биологическими тканями, клетками, жидкостями организма и микроорганизмами), предназначенными для использования с изделием с учетом его предусмотренного применения.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 8, 10, 11,

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
1.2	Изделия должны разрабатываться, изготавливаться и упаковываться таким образом, чтобы минимизировать риск, который несут с собой утечка продукта, загрязняющие вещества и остатки для лиц, связанных с транспортировкой, хранением и применением изделий, и для пациентов с учетом предназначенного применения этих изделий.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012	Требования 3, 6, 10, 12, 13
2.	Инфекционное и микробное загрязнение			
2.1	Изделия и процессы изготовления должны разрабатываться таким образом, чтобы устранять или максимально уменьшать риск инфицирования пользователя или других лиц. Конструкция должна предусматривать простоту в обращении и, при необходимости, уменьшать возможность загрязнения изделия и утечки из него во время его использования, а в случае приемников образцов – риск загрязнения образца. Процессы изготовления должны соответствовать этим целям.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 6, 10
2.2	Если изделие содержит в себе биологические вещества, риск инфицирования должен быть максимально снижен путем выбора подходящих доноров и подходящих веществ, а также путем применения соответствующих утвержденных процедур инактивации, консервации, тестирования и контроля.		Н/Д	Н/Д
2.3	Изделия, помеченные этикеткой "СТЕРИЛЬНО" ("STERILE") или имеющие специальное микробиологическое состояние, должны разрабатываться, изготавливаться и упаковываться в соответствующую упаковку согласно процедурам, пригодным для того, чтобы они оставались в соответствующем микробиологическом состоянии, указанном на этикетке, при поставке на рынок, в условиях транспортировки и хранения, определенных изготовителем, до тех пор, пока защитная упаковка не будет повреждена или открыта.		Н/Д	Н/Д
2.4	Изделия, помеченные этикеткой "СТЕРИЛЬНО" или имеющие специальное микробиологическое состояние, должны обрабатываться соответствующим утвержденным методом.		Н/Д	Н/Д

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВС, свидетельствующие о соответствии
2.5	Упаковочные системы для изделий, за исключением тех, которые определены в пункте 2.3, должны сохранять продукт без снижения уровня чистоты, указанной изготовителем, и, если изделия стерилизуются перед применением, - минимизировать риск микробного загрязнения. Должны быть приняты меры для уменьшения, по мере возможности, микробиологического загрязнения во время отбора и обращения с исходными материалами, при изготовлении, хранении и распределении, когда такое загрязнение может неблагоприятно повлиять на характеристики изделия.		Н/Д	Н/Д
2.6	Изделия, рассчитанные на стерилизацию, должны изготавливаться под соответствующим контролем (например, условий окружающей среды).		Н/Д	Н/Д
2.7	Системы упаковки для нестерильных изделий должны обеспечивать сохранность продукции на установленном уровне чистоты и, если изделия должны стерилизоваться перед применением, сводить к минимуму риск микробного загрязнения; система упаковки должна быть приемлемой с учетом метода стерилизации, указанного изготовителем.		Н/Д	Н/Д
3.	Изготовление и характеристики окружающей среды			
3.1	Если изделие предназначено для применения в сочетании с другими изделиями или оборудованием, то сочетание в целом, включая систему соединений, должно быть безопасным и не вызывать ухудшения установленных эксплуатационных характеристик изделий. Любые ограничения по применению должны быть указаны на этикетке или в инструкциях по применению.		Н/Д	Н/Д
3.2	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы уменьшить, по мере возможности, риски, связанные с их использованием вместе с материалами, веществами и газами, с которыми они могут войти в контакт в нормальных условиях применения.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012	Требования 3, 6, 10
3.3	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы устранить или, по мере возможности, уменьшить:		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 6, 8, 10, 13

Стр. 5

Шабл.: ВССТ0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

«код версии
Ред. 3,1

»

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	- риск травмы, связанной с их физическими свойствами (включая аспекты объем × давление, габариты и в, соответствующих случаях, эргономические свойства), - риски, связанные с достаточно предсказуемыми внешними воздействиями, такими как магнитные поля, внешние электрические воздействия, электростатические разряды, давление, влажность, температура или колебание давления, или ускорение, или случайное проникновение веществ в изделие.		EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	
3.4	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы минимизировать риск пожара или взрыва при нормальном применении и в условиях единичного отказа. Особое внимание должно уделяться изделиям, использование которых по назначению предполагает воздействие воспламеняющихся веществ или веществ, способных вызывать возгорание.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ред.3 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	Требования 3, 6, 8, 10, 13
3.5	<u>Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы можно было легко организовать безопасное удаление отходов.</u>		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 8, 10
3.6	<u>Шкала для измерения, контроля и отображения (включая изменение цвета и другие визуальные индикаторы) должна разрабатываться и изготавливаться в соответствии с эргономическими принципами с учетом предназначенного применения изделия.</u>		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 8, 10
4.	<u>Изделия, которые являются измерительными устройствами или аппаратами с функциями измерения</u>			
1	Изделия, которые являются измерительными устройствами или аппаратами с функцией лабораторного измерения, должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы обеспечивать достаточную точность и устойчивость в соответствующих пределах точности и с учетом предназначенного применения прибора и доступных и		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требования 3, 8, 10, 11,

№ BT		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	надлежащих эталонных процедур измерения и материалов. Пределы точности должны быть указаны изготовителем.			
4.2	Численные значения измеряемых величин должны даваться в стандартных единицах измерения, соответствующих положениям Директивы Совета 80/181/ЕЭС(1) от 20 декабря 1979 г. по сближению законодательств Государств-членов, относящимся к единицам измерения.		EN ISO 18113-1:2011	Требования 3, 8, 10, 11, 13
5.	Защита от излучения			
5.1	Изделия должны разрабатываться, изготавливаться и упаковываться таким образом, чтобы минимизировать воздействие испускаемого излучения на пользователей и других лиц.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	Требования 3, 10, 13
5.2	Если изделия предназначены для испускания потенциально опасного излучения, видимого и/или невидимого, они должны по возможности: - разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы характеристики и количество испускаемого излучения могли контролироваться и/или регулироваться, - оборудоваться визуальными отображениями и/или звуковыми предупреждениями о таком излучении.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	Требования 3, 10
5.3	Рабочие инструкции для изделий, испускающих излучение, должны содержать подробную информацию о характере излучения, средствах защиты пользователя и о способах, как избежать неправильного применения и исключить риски, присущие установке.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	Требования 6, 12
6.	Требования, предъявляемые к медицинским изделиям, подключаемым к источнику энергии или оборудованным им			
6.1	Изделия, включающие электронные программируемые системы, в т. ч. программное обеспечение, должны разрабатываться так, чтобы обеспечить повторяемость, надежность и эффективность этих систем в соответствии с предназначенным применением.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN 13612:2002	Требования 3, 8, 10, 11,

№ п/п		Примечание (Note)	Ссылки на нормативные согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылки на пункты ВСТ, соответствующие требованиям к безопасности
6.2	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы свести к минимуму образование электромагнитных полей, которые могут нарушить работу других устройств или оборудования в обычных условиях.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61326-1:2013 EN/IEC 61326-2-6:2013	Требования 3, 6, 10
6.3	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы, по возможности, избежать риска случайного поражения электрическим током при обычном использовании и при единичном отходе при условии правильной установки и обслуживания изделия.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 10
6.4	Защита от механических повреждений и термических поражений			
6.4.1	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы защитить пользователя от механических рисков. Изделия должны быть достаточно устойчивыми в предусмотренных рабочих условиях. Они должны выдерживать нагрузки, имеющие место в предусмотренной рабочей среде, и сохранять эту стойкость в течение ожидаемого срока службы изделия при соблюдении всех требований к контролю и обслуживанию, установленных изготовителем. Если существуют риски, связанные с движущимися частями, риски из-за разрушения или разъединения либо утечки вещества, то должны быть включены соответствующие средства защиты. Любые предохранительные и другие средства, включенные в состав изделия для обеспечения защиты, в частности, от движущихся частей, должны быть надежны и не должны затруднять доступ при нормальной работе изделия или ограничивать регулярное его обслуживание, предусмотренное изготовителем.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 10, 13,

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВС, свидетельствующие о соответствии
6.4.2	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы снизить до наименьшего возможного уровня риски, возникающие в связи с вибрацией, создаваемой изделиями, с учетом технического прогресса и доступных средств ограничения вибрации, в особенности, у ее источника, если только вибрация не является частью установленных эксплуатационных характеристик.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 13
6.4.3	Изделия должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы снизить до наименьшего возможного уровня риски, возникающие в связи с создаваемым шумом, с учетом технического прогресса и доступных средств ограничения шума, в особенности у его источника, если только излучаемый шум не является частью установленных эксплуатационных характеристик.		EN ISO 13485:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 6, 13
6.4.4	Клеммы и разъемы источников электроэнергии, газа или гидравлической и пневматической энергии, с которыми пользователь должен работать, должны разрабатываться и производиться таким образом, чтобы свести к минимуму все возможные виды риска.		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 5, 6, 10,
6.4.5	Легкодоступные детали изделий (за исключением деталей или участков, предназначенных для подачи тепла или достижения установленной температуры) и окружающее их пространство не должны нагреваться до потенциально опасной температуры при обычных условиях эксплуатации.		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN/IEC 61010-1:2010 Ed.3 +C1; C2 IEC 61010-2-081: 2015 IEC 61010-2-101: 2015	Требования 3, 5, 6, 10, 13
7.	Требования к изделиям для самодиагностики:			
	Изделия для самотестирования должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы они выполняли соответствующим образом свою предназначенную функцию с учетом навыков пользователей		Н/Д	Н/Д

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	и доступных им средств, а также факторов влияния, вытекающих из изменчивости, которую можно ожидать в отношении методов пользователей и условий среды. Информация и инструкции, предоставляемые изготовителем, должны быть легкими в понимании и применении пользователем.			
7.1	Изделия для самодиагностики должны разрабатываться и изготавливаться таким образом, чтобы: - обеспечить легкость применения предназначенным пользователем – непрофессионалом на всех этапах процедуры, - уменьшить, насколько это осуществимо, риск от ошибки пользователя в обращении с изделием и в интерпретации результатов.		Н/Д	Н/Д
7.2	Изделия для самодиагностики должны, где это возможно, включать контроль пользователя, т.е. процедуру, с помощью которой пользователь может удостовериться, что во время применения изделие будет работать так, как это предусмотрено.		Н/Д	Н/Д
8.	Информация, предоставляемая изготовителем			
8.1	Каждое изделие должно сопровождаться информацией, необходимой для его безопасного и правильного применения, с учетом уровня подготовки и знаний потенциальных пользователей, а также для идентификации изготовителя. Такая информация состоит из данных на маркировке и сведений в инструкции по эксплуатации. По мере целесообразности и необходимости, информация, требуемая для безопасной эксплуатации изделия, должна быть размещена на самом изделии и/или, в соответствующих случаях, на торговой упаковке. Если отдельная полная маркировка каждой единицы изделия неосуществима, то информация должна помещаться на упаковке и/или в инструкции по применению, поставляемой с одним или несколькими изделиями. Инструкции по эксплуатации должны сопровождать упаковку одного или нескольких изделий либо быть приведены на ней.		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требование 12

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСІ, свидетельствующие о соответствии
	В достаточно обоснованных и исключительных случаях такие инструкции по применению не требуются для изделий, если они могут безопасно и надлежащим образом использоваться без них.			
8.2	По мере возможности, предоставляемая информация должна приводиться в виде символов. Любой применяемый символ или идентификационный цвет должен соответствовать гармонизированным стандартам. В тех областях, где не имеется стандартов, описание используемых символов и цветов должно содержаться в документации, поставляемой совместно с изделием.		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 15223-1:2016	Требование 12
8.3	В случае изделий, содержащих опасное вещество или такое вещество, подготовка которого может рассматриваться как опасная, с учетом характера и количества его составляющих и формы, в которых они присутствуют, должны применяться соответствующие требования к символам опасности и к этикеткам Директивы 67/548/ЕЭС и Директивы 88/379/ЕЭС. Если на самом изделии или на этикетке нет достаточного места для размещения всей информации, то соответствующий символ опасности должен находиться на этикетке, а другая информация, требуемая данной Директивой, должна приводиться в инструкциях по применению. Положения упомянутых Директив в отношении паспорта безопасности применяются в том случае, если вся соответствующая информация не представлена в инструкциях по применению.		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 15223-1:2016	Требование 12
8.4	Этикетка должна содержать следующие детальные данные, которые могут иметь, в зависимости от ситуации, форму символов: (а) наименование или торговое название и адрес изготовителя. Для изделий, импортируемых в Сообщество с целью его распространения в Сообществе, этикетка или внешняя упаковка либо инструкции по применению должны дополнительно содержать наименование и адрес уполномоченного представителя изготовителя;		EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 15223-1:2016	Требование 12

№ п/п	Пояснение (Поясн.)	Ссылка на нормативные документы и стандарты или другие стандарты	Ссылка на запись ЕСД, свидетельствующая о соответствии
	(b) сведения, обязательно необходимые для идентификации изделия и содержащего упаковки; (c) где это уместно, слово "СТЕРИЛЬНО" ("STERILE") или другие слова, указывающие на любое микробиологическое состояние или состояние чистоты; (d) код партии с помещаемым перед ним словом "ПАРТИЯ" или серийным номером; (e) при необходимости, указание даты, до которой допускается безопасное применение изделия или его части, выраженное в годах и месяцах и, где необходимо, в днях и в указанном здесь порядке; (f) в случае использования изделий для оценки аналитических характеристик – слова "только для оценки аналитических характеристик"; (g) где это уместно, указание того, что данное изделие предназначено для использования <i>in vitro</i>; (h) любые особые условия хранения и/или обращения; (i) где это возможно, любые особые инструкции по эксплуатации; (j) любые предостережения и/или меры предосторожности, которые необходимо принять; (k) если изделие предназначено для самодиагностики, это должно быть отчетливо указано.		
8.5	Если предназначение изделия очевидно для пользователя, изготовитель обязан четко указать его в инструкции по эксплуатации и, если возможно, на этикетке.	EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требование 12
8.6	По мере целесообразности и возможности, изделия и отдельные компоненты должны быть идентифицированы (при необходимости – по партиям), чтобы обеспечить все соответствующие меры для выявления любой потенциальной опасности, которую представляют изделия и отдельные компоненты.	EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011 EN ISO 14971:2012	Требования 5, 6, 12
7	При необходимости в инструкцию по эксплуатации следует включать следующие данные: (a) сведения, указанные в Разделе 8.4, за исключением пунктов (d) и (e);	EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-3:2011	Требование 12

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	(b) состав продуктов на основе реагента по характеру, количеству или концентрации активных ингредиента(ов) реагента(ов), или набору, а также, если это имеет место, утверждение, что изделие содержит другие ингредиенты, которые могут повлиять на измерения; (c) условия хранения и срок годности при хранении после первого открытия первичного контейнера, наряду с условиями хранения и устойчивостью рабочих реагентов; (d) характеристики, указанные в Разделе 3 части А; (e) указание любого необходимого специального оборудования, включая информацию, необходимую для идентификации этого специального оборудования для использования по назначению; (f) тип используемого образца, любые специальные условия отбора, предварительной обработки и, если необходимо, условия хранения и инструкции по подготовке пациента; (g) детальное описание процедуры, которую необходимо выполнять при использовании изделия; (h) процедура измерения, которую следует выполнять с помощью изделия, включая следующее: - принцип метода, - конкретные аналитические рабочие характеристики (например, чувствительность, специфичность, точность, повторяемость, воспроизводимость, пределы обнаружения и диапазон измерений, включая информацию, необходимую для контроля известных значимых помех), ограничения метода и информацию о применении пользователем доступных эталонных процедур измерения и материалов, - детальные данные о любой дополнительной процедуре или обработке, необходимой до того, как изделие можно использовать (например, восстановление влагосодержания, инкубация, разведение, проверки измерительного устройства и др.); - указание, требуется ли какое-либо конкретное обучение; (i) математический метод, с помощью которого проводятся расчеты аналитического результата;			

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	(j) меры предосторожности, принимаемые при изменении аналитических характеристик изделия; (k) информацию, предназначенную пользователю, по: - внутреннему контролю качества, включая конкретные процедуры валидации, - возможности контроля калибровки изделия; (l) эталонные интервалы для определяемых количеств, включая описание соответствующей эталонной генеральной совокупности; (m) если изделие должно использоваться вместе с другими медицинскими изделиями или подсоединяться к другим медицинским изделиям или оборудованию для его работы в соответствии с предназначенным применением, то достаточно полные данные об их характеристиках, чтобы правильно определить изделия или оборудование для получения безопасной и должной комбинации; (n) всю информацию, необходимую для проверки того, установлено ли изделие надлежащим образом и может ли оно правильно и безопасно работать, плюс подробные данные о характере и частоте обслуживания и калибровки, необходимые для обеспечения правильной и безопасной работы изделия; информацию о безопасном удалении отходов; (o) данные о любых последующих операциях или перемещениях, необходимых перед началом эксплуатации изделия (например, о стерилизации, окончательной сборке и т.п.); (p) необходимые инструкции на случай повреждения защитной упаковки и детальные данные по соответствующим методам повторной стерилизации или обеззараживания; (q) если речь идет об изделии многократного применения, то информацию о соответствующих процессах, обеспечивающих повторное применение, включая очистку, дезинфекцию, упаковку и повторную стерилизацию или обеззараживание, а также ограничение на число повторных применений; (r) меры предосторожности, принимаемые в отношении воздействия в обоснованно прогнозируемых условиях окружающей среды магнитных			

№ ВТ		Применимо (Да/Нет)	Ссылка на применимые согласованные стандарты или другие стандарты	Ссылка на записи ВСИ, свидетельствующие о соответствии
	полей, внешнего электрического воздействия, электростатического разряда, давления или перепадов давления, ускорения, источников теплового воспламенения и т.п., (s) меры предосторожности, которые следует принимать в случае отдельных нетипичных рисков, связанных с применением или размещением изделия, включая специальные защитные меры; если изделие содержит вещества человеческого или животного происхождения, особое внимание должно уделяться их потенциальному инфекционному характеру; (t) спецификации изделий для самодиагностики: - результаты должны выражаться и представляться в виде, легко понятном непрофессионалу; информация должна предусматривать советы пользователю по действию, которое необходимо предпринять (в случае положительного, отрицательного или промежуточного результата), и по возможности ложного положительного или ложного отрицательного результата, - отдельные подробности могут быть опущены при условии, что другая информация, предоставляемая изготовителем, достаточна для пользователя, чтобы использовать изделие или понять полученный(ые) результат(ы), - предоставляемая информация должна включать заявление, ясно указывающее, что пользователю не следует принимать какие-либо решения по лечению без первоначальной консультации с врачом, - информация должна также содержать указание на то, что если изделие для самодиагностики используется в целях наблюдения за существующим заболеванием, то пациент может только адаптировать лечение, если он соответствующим образом обучен делать это; (u) дата выпуска или последнего пересмотра инструкции по эксплуатации.			

Приложение В: Декларация о соответствии



**BECKMAN
COULTER**

ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ

Бекмен Култер, Инк. (Beckman Coulter, Inc) настоящим заверяет, что все изделия, список которых представлен ниже, соответствуют Директивам Европейского Союза и стандартам, указанным в настоящей декларации.

Изделие (я):

Система для клеточного анализа UniCel® DxH 900 Coulter®

Каталожный номер C11478

Директива(-ы) ЕС:

Низковольтное оборудование (2014/35/ЕС)

Электромагнитная совместимость (2014/30/ЕС)

Директива по машинному оборудованию (2006/42/ЕС)

Директива Европейского Союза о медицинских изделиях для диагностики ин-витро (98/79/ЕС)

Директива по ограничению использования опасных веществ (2011/65/ЕС)

Стандарт(-ы):

Электромагнитная
совместимость:

EN 61326-12013
EN 61326-2-62013

Безопасность
производства

EN 61010-1:2010
EN 61010-2-081:2015

Директива ЕС по
ограничению
использования опасных
веществ:

EN 50581:2012

Уполномоченный представитель (УП)

Бекмен Култер Евроцентр СА
22, ул. Жюсте Оливера
индекс 1044 СН-1260
СН- 1260 Ньон 1, Швейцария
Тел.: +41 (0)22 365 36 11
Факс: +41 (0)22 365 32 76

/Подпись/ Дата: 16 апреля 2018 г.
Джеффри Гонзалес (Jeffrey Gonzalez),
Старший менеджер
Отдел соответствия продукции

Процедура подтверждения соответствия
Приложение III Самодекларируемые
Отмечено знаком CE: апрель 2018 г.



Бекмен Култер
250 С. Крамер Бульв.
Бреа, штат Калифорния 92821 США

Контроль документации

Дата выдачи: 16 апреля 2018 г.

Уровень изменения: 1.0

Дата редакции: Не применимо

Первоначальный серийный
номер 8812111

Серийный № по Правилу
ограничения содержания
вредных веществ: 8812111

Приложение С: ISO Сертификаты

Сертификат регистрации

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА - ISO 13485:2016 и EN ISO 13485:2016

Настоящим удостоверяется, что:

Бекмен Культер, Инк.
250 Сауз Крамер бульвар
Брея
Калифорния
92821
США

Является держателем Сертификата №: MD 670607

и внедрила Систему менеджмента качества, соответствующую требованиям стандартов 13485:2016 и EN ISO 13485:2016 в отношении следующего предмета регистрации:

Проектирование и разработка, производство, восстановление, обслуживание, установка и распространение автоматизированных инструментов, реагентов, калибраторов, контролей и прочих расходных материалов для использования на медицинских изделиях для диагностики ин-витро.

От имени и по поручению Британского
Института Стандартов:

/Подпись/

Стюарт Брэин (Stewart Brain), Начальник отдела нормативно-
правового регулирования и управления рисками -
Медицинские изделия

Дата первоначальной сертификации: 12.04.2017
Дата последней редакции: 02.03.2018

Дата вступления в силу: 19.03.2018
Срок действия: 18.03.2021

Страница: 1 из 4



...делая совершенство привычкой (making excellence a habit™)

/Логотип
Британского
института
стандартов//Логотип
Аккредитационной
службы
Великобритании
Системы
менеджмента/

Настоящий сертификат был выпущен в электронной системе Британского Института Стандартов и остается его собственностью; использование сертификата
ограничивается условиями Договора.
Электронный сертификат может быть удостоверен certificates.
Напечатанные копии могут быть проверены на сайте www.bsigroup.com/ClientDirectory.

Информация и контакты: БСАЙ, Кайтмарк Корт, Дэйви Авеню, Ноулхилл, Милтон Кейнес MK5 8PP. Тел.: + 44 345 080 9000
БСАЙ Ашурэнс Юкой Лимитед, зарегистрирована в Англии за № 7805321 по адресу 389 Чисвик Хэй Роад, Лондон W4 4AL, Великобритания.
Член группы компаний БСАЙ (BSI Group)

Сертификат №: MD 670607

Местоположение	Зарегистрированные виды деятельности
Бекмен Культер Инк., 250 С. Крамер Бульвар, Брея Калифорния 92821 США	Головной офис (Подразделение диагностических изделий) Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 1000 Лейк Хэзелтайн Драйв Часка Миннесота 55318 США	Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 2470 Фарадей Авеню Карлсбад Калифорния 92010 США	Производство
Бекмен Культер, Инк. 2295 Прогресс Драйв Хеброн Кентукки 41048 США	Распространение
Бекмен Культер, Инк. 322 Лейк Хэзелтайн Драйв Часка Миннесота 55318 США	Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 312 Лейк Хэзелтайн Драйв Часка Миннесота 55318 США	Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение

Дата первоначальной сертификации: 12.04.2017

Дата вступления в силу:

19.03.2018

Дата последней редакции: 02.03.2018

Срок действия: 18.03.2021

Страница: 2 из 4

Настоящий сертификат был выпущен в электронной системе Британского Института Стандартов и остается его собственностью; использование сертификата ограничивается условиями Договора.
Электронный сертификат может быть удостоверен onlinedis.
Напечатанные копии могут быть проверены на сайте www.bsigroup.com/ClientDirectory

Информация и контакты: BSAI, Кайтмарк Корт, Дэйви Авеню, Ноулхилл, Милтон Кейнес MK5 8PP. Тел.: + 44 345 090 9000
BSAI Ашурас ЮКей Лимитед, зарегистрирована в Англии за № 7805321 по адресу 389 Чисвик Хай Роад, Лондон W4 4AL Великобритания.
Член группы компаний BSAI (BSI Group)

..

Сертификат №: MD 670607

Местоположение	Зарегистрированные виды деятельности
Бекмен Культер, Инк. 326 Лейк Хэзелтайн Драйв Часка Миннесота 55318 США	Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 316 Лейк Хэзелтайн Драйв Часка Миннесота 55318 США	Администрирование, проектирование и разработка, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 5355 Вест 76-я улица Индианаполис Индиана 46268 США	Установка, обслуживание
Бекмен Культер, Инк. 5350 Лейквью Паркуэй Саут Драйв Индианаполис Индиана 46268 США	Обслуживание
Бекмен Культер, Инк. 11800 СВ 147я Авеню Майами Флорида 33196 США	Администрирование, проектирование, производство, обслуживание (техническая поддержка), распространение
Бекмен Культер, Инк. 780 Вест 83-я улица Хайалиа, Флорида 33014 США	Распространение и производство

Дата первоначальной сертификации: 12.04.2017

Дата вступления в силу:

19.03.2018

Дата последней редакции: 02.03.2018

Срок действия: 18.03.2021

Страница: 3 из 4

Настоящий сертификат был выпущен в электронной системе Британского Института Стандартов и остается его собственностью; использование сертификата ограничивается условиями Договора.
Электронный сертификат может быть удостоверен online.
Напечатанные копии могут быть проверены на сайте www.bsigroup.com/ClientDirectory

Информация и контакты: БСАИ, Кайтмарк Корт, Дэйви Авеню, Ноттингем, Милтон Кейнес MK5 8PP. Тел.: + 44 345 060 9000.
БСАИ Ашурэнс ЮКей Лимитед, зарегистрирована в Англии за № 7805321 по адресу 339 Чисанг Хай Роад, Лондон W4 4AL, Великобритания.
Член группы компаний БСАИ (BSI Group)

Сертификат №: MD 670607

Местоположение	Зарегистрированные виды деятельности
Бекмен Культер, Инк. 740 Вест 83-я улица Хайалиа, Флорида 33014 США	Производство
Бекмен Культер, Инк. 700 Вест 83-я улица Хайалиа, Флорида 33014 США	Производство
Бекмен Культер, Инк. 7381 Эмпайер Драйв Флоренция Кентукки 41042 США	Производство
Бекмен Культер ГмбХ Европарк Фихтенхайн В13 47807 Крефельд Германия	Производство

Дата первоначальной сертификации: 12.04.2017

Дата вступления в силу:
19.03.2018

Дата последней редакции: 02.03.2018

Срок действия: 18.03.2021

Страница: 4 из 4

Настоящий сертификат был выпущен в электронной системе Британского Института Стандартов и остается его собственностью, использование сертификата ограничивается условиями Договора.
Электронный сертификат может быть удостоверен www.bsigroup.com/verify.
Напечатанные копии могут быть проверены на сайте www.bsigroup.com/ClientDirectory

Информация и контакты: BSAI, Кайтмарк Корт, Дэйви Авеню, Ноутхилл, Милтон Кейнс MK5 8PP. Тел.: +44 345 060 9000
BSAI Ашурэнс ЮКей Лимитед, зарегистрирована в Англии за № 7805321 по адресу 389 Чисвик Хай Роуд, Лондон W4 4AL Великобритания
Член группы компаний BSAI (BSI Group)

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

«код версии
Ред. 3,1

»

3.4



СЕРТИФИКАТ О СВОБОДНОЙ ПРОДАЖЕ

№: G-FSC-18-21003

Действителен до:

4 июня 2021 г.

ШВЕЙЦАРСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ настоящим заверяет, что медицинские изделия регулируются в Швейцарии согласно Федеральному закону о медицинских продуктах и медицинских изделиях (Закон о терапевтической продукции) от 15 декабря 2000 года, вступившему в силу 1 января 2002 года, и согласно Постановлению о медицинских изделиях от 17 октября 2001 года, вступившему в силу 1 января 2002 года.

Следующие медицинские изделия соответствуют правовым требованиям, изложенным в швейцарском Постановлении о медицинских изделиях, инкорпорирующем Директивы о медицинских изделиях Европейского Союза.

- Каталожный номер: C11478 - Система для клеточного анализа UniCel® DxH 900 Coulter®
- Каталожный номер: C11477 - Система для клеточного анализа UniCel DxH II Coulter: устройство подготовки и окрашивания препаратов DxH SlideMaker Stainer (DxH SMS) с принадлежностями

Официальный производитель: Бекмен Культер, Инк., 250 С Крамер Бульвар, Бреа, штат Калифорния, 92821, США.

Производственная площадка: Бекмен Культер, Инк., 11800 SW 147 авеню, Майами, Флорида 33196, США

- Каталожный номер: C07297 - Клеточный контроль COULTER 6C Plus

Официальный производитель: Бекмен Культер Инк., 250 С. Крамер Бульвар, Бреа штат Калифорния 92821, США

Производственная площадка: Бекмен Культер, Инк. 740 В. 83-я Стрит Хайалиа, штат Флорида 33014, США;

Таким образом, компания Бекмен Культер Евроцентр, С.А. 22, rue Жусте-Оливер, 1260 Ньон 1, Швейцария,

согласно закону о медицинских изделиях Швейцарии, уполномочена продавать на рынке Швейцарии и экспортировать в любую страну медицинские изделия с маркировкой CE, указанные выше.

Настоящий сертификат действителен до 4 июня 2021 г.

Берн, 5 июня 2018 г.

Швейцарское агентство по терапевтической продукции

Подразделение медицинских изделий

/Подпись/

/Печать: Швейцарское агентство по терапевтической продукции/

Клод-Филипп Петитьер (Claude-Philippe Petitpierre), магистр юридических наук Сбор: 300,00 шв. франков

Швейцарское агентство по терапевтической продукции

Свиссмедик | Халлерштрассе 7 | а/я | CH-3000 Берн 9 | www.swissmedic.ch | Тел. +41 58 462 02 11 | Факс +41 58 462 02 12

ПРИЛОЖЕНИЕ Е: СПЕЦИФИКАЦИИ УПАКОВКИ

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА

ОТЧЕТ ОБ ИСПЫТАНИЯХ УПАКОВКИ DxH 900 с НАПОЛЬНОЙ СТОЙКОЙ

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА

EAGLE

НОМЕР ПРОЕКТА

9361

НОМЕР ДОКУМЕНТА

C22406

РЕДАКЦИЯ

AA

Стр. 23

Шабл.: ВССТ0124, ред. 3.4

Конфиденциально, собственность Бекмен Культер

«код версии
Ред. 3,1

»

1. Введение

1.1 Цель и предмет

Цель настоящих испытаний заключалась в верификации, что прибор DxH 900 с напольной стойкой может выдерживать удар и входные уровни вибраций в упаковке и без упаковки без нарушения структуры, косметического внешнего вида или функциональности в соответствии с протоколом испытаний номер C18025 Ред. АА.

1.2 Определения

ASTM - Американское общество методов испытаний.

ISTA - Международная ассоциация по обеспечению сохранности при перевозках

1.3 Справочные документы

- DxH 900 Протокол испытаний упаковки номер C18025 Ред. АА.
- ASTM Стандарты упаковки и связанные технические материалы 7-е издание стр. 190 Стандартная практика выполнения испытаний транспортировочных контейнеров и систем (ASTM D 4169).
- ISTA 3Н Испытания на вибрации со случайными характеристиками на тележке на стальных пружинах.
- Чертеж поддона номер C18518 Ред. АА

2. Тестовые условия

2.1 Конфигурация изделия

Прибор DxH 900, серийный номер EP006 (испытания в Майами)

Версия программного обеспечения: 1.0.0.122

Прибор DxH 900, серийный номер MP00008 (испытания в Мичигане)

Версия программного обеспечения 1.0.0.196

2.2 Дополнительное тестовое оборудование

Майами

Использовалось калибровочное оборудование.

Система для вибрационных испытаний Lansmont серии 1800-5

Контроллер вибростенда 031304524 Дата следующей калибровки: 31 мая 2018 года.

Акселерометр вибростенда, серийный номер C142116 Дата следующей калибровки: 31 января 2018 года

Вибрационные акселерометры, использованные для выполнения испытаний:

Серийный номер 12559 Дата следующей калибровки: 31 мая 2017 года

Серийный номер 12535 Дата следующей калибровки: 31 мая 2017 года
 Серийный номер 12537 Дата следующей калибровки: 30 апреля 2017 года
 Ударный стенд Lansmont
 Акселерометр, серийный номер 13518: Дата следующей калибровки: 31 июня 2018 года
 Испытательная установка партнера Lansmont № 031305460 Дата следующей калибровки: 30 ноября 2017 года

Мичиган

Использовалось калибровочное оборудование.

Датчик Dickson – Back Lab, серийный номер 16243183 Дата калибровки 19.04.2017 Дата следующей калибровки 19.04.2018
 VIB3 – Акселерометр, серийный номер 2050218 Дата калибровки 20.12.2016 Дата следующей калибровки 20.12.2017
 VIB3 – Контроллер, серийный номер 4839810 Дата калибровки 07.03.2017 Дата следующей калибровки 03.07.2018
 IMP1- Акселерометр, серийный номер LW207085 Дата калибровки 22.02.2017 Дата следующей калибровки 22.02.2018
 IMP1 – Блок ТРЗ, серийный номер 0302-004 Дата калибровки 18.01.2017 Дата следующей калибровки 18.01.2018
 36" Стальная линейка, серийный номер 14225961 Дата калибровки 29.08.2017 Дата следующей калибровки 29.08.2018

2.3 Прочее Н/П

3. Подтвержденные требования

ИД требования	Краткое описание	Тестовый случай
Тестовый случай 1: Испытания прибора с вибрацией с переключением резонанса и выдержкой	Переключение резонанса – Переключение с 3 до 300 Гц и обратно до 3 Гц со скоростью 1 октава в минуту с постоянным уровнем ускорения 0,5 G. Выдержка в течение 15 минут критических и некритических модулей.	1
Тестовый случай 2: Испытания на границы повреждения прибора в целях	Где находится хрупкая точка прибора? Определить критическую скорость и критические уровни ускорения прибора.	2

повторной сертификации.		
Тестовый случай 3: Испытания с вибрациями со случайными характеристиками DxH 900 с напольной стойкой и пневматической системой в упаковке.	Подтвердить, что упаковка защищает прибор с пневматической системой под воздействием вибраций и входных уровней, которые могут быть характерны для нормальных условий транспортировки. Пневматическая система должна располагаться внутри тумбы напольной стойки и фиксироваться стальным биндажом.	3
Тестовый случай 4 Испытания с ударом DxH 900 с напольной стойкой и пневматической системой в упаковке.	Подтвердить, что упаковка защищает прибор с пневматической системой под воздействием входных уровней ударов, которые могут быть характерны для нормальных условий транспортировки. Пневматическая система должна располагаться внутри тумбы напольной стойки и фиксироваться стальным биндажом.	4
Тестовый случай 5 Испытания с горизонтальным ударом DxH 900 900 с напольной стойкой и пневматической системой в упаковке.	Подтвердить, что упаковка защищает прибор с пневматической системой под воздействием входных уровней ударов, которые могут быть характерны для нормальных условий транспортировки.	5

4. Сводные результаты испытаний

Испытания выполнены 29 августа 2017 года в Майами. Второй цикл испытаний выполнен в Мичигане 31 октября – 2 ноября 2017 года.

4.1 Испытания с вибрацией с переключением резонанса и выдержкой прибора DxH 900 с напольной стойкой (Тестовый случай 1, 29 августа 2017 года)

Прибор устанавливался на лабораторный стол, который запускался в соответствии с протоколом испытаний номер C18025 Ред. АА. Проблем с прибором не обнаружено.

Прибор DxH 900 монтировался на вибрационном стенде с использованием 2 x 4 деревянных и 3/8 стальных брусков, которые блокируют и закрепляют модуль в таком же положении, как защитная упаковка. Необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание избыточного давления или методов крепления, которые могут оказывать влияние на характеристики изделия.

В соответствии с Протоколом испытаний упаковки DxH 900 с напольным стендом номер C18025 Ред. АА, раздел 9.1.2, страница 7, прибор устанавливался на вибрационный стенд для переключения резонанса с 3 до 300 Гц и обратно до 3 Гц со скоростью 1 октава в минуту с постоянным уровнем ускорения 0,5 G.

Ниже представлена сводная таблица критической информации на основе графиков с 1 по 3.

Графики 1-3			
	Резонанс	Передача	Ориентация прибора
Ось Y переднего монитора	38,82 Гц	4,96:1	Ось Y
Ось X переднего монитора	00,00 Гц	0,00:1	Ось Y
Ось Z переднего монитора	34,61 Гц	6,70:1	Ось Y

Испытания с выдержкой выполнены при 34,61 Гц в течение 15 минут с ускорением 54 G. Области, мониторинг которых осуществлялся в данных испытаниях, включали передний монитор прибора.

Результаты испытаний: Не обнаружено проблем после испытаний с выдержкой.

4.2 Испытания на границы повреждения прибора в целях повторной сертификации (Тестовый случай 2, 29 августа 2017 года).

В соответствии с Протоколом испытания упаковки DxH 900 с напольным стендом номер C18025 Ред. АА, раздел 9.2, страница 8, установить высоту падения ударного стенда на 7,00 дюймов, разрывное давление на 600 фунтов на кв. дюйм и 350 фунтов на кв. дюйм для программных элементов. Поместить одну войлочную подкладку толщиной 0,125 дюймов на каждый программный элемент.

4.2.1. Испытания с критической скоростью (прибор расположен вдоль оси Y)

Падение 1

G: 26,24 G
Скорость: 97,52 дюймов/с
Фильтр: 330 Гц
Высота ударного стенда: 7,00 дюймов
Разрывное давление: 600 фунтов

Результаты: Испытания прибора выполнены в соответствии с протоколом и пройдены. Повреждений не обнаружено.

Падение 2

G: 30,02 G
Скорость: 101,34 дюйма/с
Фильтр: 330 Гц
Высота ударного стенда: 7,50 дюйма
Разрывное давление: 600 фунтов

Результаты испытаний: Испытания прибора выполнены в соответствии с протоколом и пройдены. Опора в нижнем правом углу сломалась в точке сварки. Эта опора снимается при установке и не представляет собой проблему. Испытания упаковки в Мичигане не обнаружили такой проблемы после установки.

Падение 3 не выполнялось, поскольку второе падение было крайне близко к желаемому результату 30,14 G.

4.3 Испытания на вибрацию упакованного прибора DxH 900 с напольной стойкой и пневматической системой (Тестовый случай 3, 31 октября – 2 ноября 2017 года)

В соответствии с Протоколом испытания упаковки DxH 900 с напольным стендом номер C18025 Ред. АА, раздел 9.3, страница 10, пневматическая система прибора устанавливалась внутри напольной стойки для оценки, может ли она выдерживать уровни вибрации, характерные для транспортировки. Пневматическая система должна фиксироваться с использованием стального банджа. На данный момент пневматическая система транспортируется отдельно от прибора в собственной упаковке.

Упакованный прибор DxH 900 устанавливался на вибрационный стенд, который запускался в соответствии с профилем «Тележка на стальных пружинах» на 4 часа с 0,54 Grms. После испытаний упакованного прибора выполнялся следующий цикл испытаний.

Результаты испытаний: Прибор не открывался, испытания продолжались до завершения испытаний упакованного изделия с ударом и испытаний с горизонтальным ударом.

4.4 Испытания упакованного изделия с ударом (Тестовый случай 4, 31 октября – 2 ноября 2017 года)

В соответствии с Протоколом испытания упаковки DxH 900 с напольной стойкой номер C18025, раздел 9.4, страница 11, подготовить прибор к испытаниям с ударом.

Выполнены следующие испытания с падением.

1. Падение на плоскую поверхность под углом – Поднять угол 3-2 над землей и уронить на плоскую поверхность.
2. Падение на плоскую поверхность под углом – Поднять угол 3-5 над землей и уронить на плоскую поверхность.
3. Падение на плоскую поверхность под углом – Поднять угол 3-4 над землей и уронить на плоскую поверхность.
4. Падение на плоскую поверхность под углом – Поднять угол 3-6 над землей и уронить на плоскую поверхность.
5. Падение на угол под углом – Уронить на один любой угол.
6. Падение на угол под углом – Уронить на прилегающий угол относительно угла в падении 5.

После испытаний упакованного прибора с падением прибор подготавливался к испытаниям с горизонтальным ударом.

Результаты испытаний: Прибор не открывался, испытания продолжались до завершения испытаний упакованного изделия с горизонтальным ударом.

4.5 Испытания упакованного прибора с горизонтальным ударом (Тестовый случай 5, 31 октября – 2 ноября 2017 года)

В соответствии с Протоколом испытаний упаковки DxH 900 с напольным стендом номер C18025 Ред. АА, раздел 9.5d, страница 12, упакованный прибор устанавливался на испытательную установку с горизонтальным ударом и подвергался четырем боковым ударам с изменением целевой скорости до 48 дюймов/с. По завершении испытаний прибор открывался и проходил проверку на повреждения в соответствии с протоколом испытаний.

Результаты испытаний:

Выполнена проверка упаковки, по результатам которой обнаружено, что задняя опора поддона 2 x 8 частично отсоединилась. Для устранения дефекта она должна быть выпрямлена с использованием четырех 8 x 3,0 л

винтов для древесины с каждой стороны 2 x 8. В чертеж C18518 Ред. АА были внесены данные изменения.

Прибор прошел калибровку с использованием латексных гранул, но не прошел калибровку с использованием Latron. Составлен SAR 9361-0023 в отношении данной неудачной калибровки. Калибровка с использованием Latron выполнялась в связи с закупоренной проточной ячейкой. Когда прибор был возвращен в Майами, закупоренная проточная ячейка была очищена, после чего прибор был запущен повторно для повторной калибровки с использованием Latron. Эта неудачная калибровка никак не связана с дефектом упаковки.

5. Заключение

Прибор прошел испытания в соответствии с протоколом испытаний DxH 900 в упаковке с наполной стойкой номер C18025 Ред. АА, по результатам которых полностью создан и прошел испытания дизайн упаковки.

После испытаний с горизонтальным ударом прибор был распакован, и опора 2 x 8 на поддоне обнаружила, что гвозди, которыми она крепится к поддону, частично извлечены. Это отчасти связано с тем, что гвозди были забиты в торцовую поверхность опор 2 x 8 на поддоне. Торцовая поверхность позволяет гвоздям с легкостью скользить за счет направления волокон дерева. Чертеж поддона номер C18518 Ред. АА был обновлен с добавлением к каждой из восьми опор 8 x 3 л винтов для древесины, которые будут удерживать опору 2 x 8 на месте.

Прибор не прошел калибровку с использованием Latron после испытаний упаковки. В связи с временными ограничениями прибор был возвращен в Майами, где калибровка с использованием Latron выполнена повторно.

Прибор был установлен в Майами, получены следующие результаты.

1. Система взаимной блокировки прибора обнаружила неисправность, опубликован SAR 9361-0025.
2. Экономичная сборка аспирационного шприца за счет штуцеров не была заменена обратно на текущую выпущенную конфигурацию. Причина замены была связана с сомнениями относительно целостности соединения штуцеров, использованных для вставки в шприц. Это решение было принято после отправки прибора для прохождения испытаний упаковки.
3. Предварительный усилитель VCSN должен быть заменен по причине высокого коэффициента вариации в отношении RF. Опубликовано SAR 9361-0032.
4. В лазерном блоке отсутствовали 2 винта на МТМ. Эти винты фиксируют монтажный блок на пластине основания. Опубликовано SAR 9361-0026.
5. Лазерный кабель взаимной блокировки не выполняет блокировку надлежащим образом. Стопорный выступ коннектора сломан. Опубликовано SAR 9361-0026.

6. Центральная подкладка BSV имеет скол и обнаружила утечку жидкости. Это связано с некорректной установкой транспортировочной подкладки BSV для возврата обратно в Майами, FL.

Калибровка с использованием Latron была выполнена повторно после корректировки результатов прибора, прибор прошел испытания. Проблемы, обнаруженные после установки в Майами, не были вызваны испытаниями упаковки или транспортировкой прибора обратно в Майами, FL. Все SAR, которые были опубликованы, прошли расследование и закрыты.

Сделано заключение, что прибор DxH 900 с напольной стойкой прошел все испытания упаковки, как описано в протоколе упаковки DxH 900 номер C18025 Ред. АА. Упаковочные материалы номер C12100 могут использоваться для транспортировки прибора DxH 900.

6. Приложение

6.1 Используемый тестовый протокол

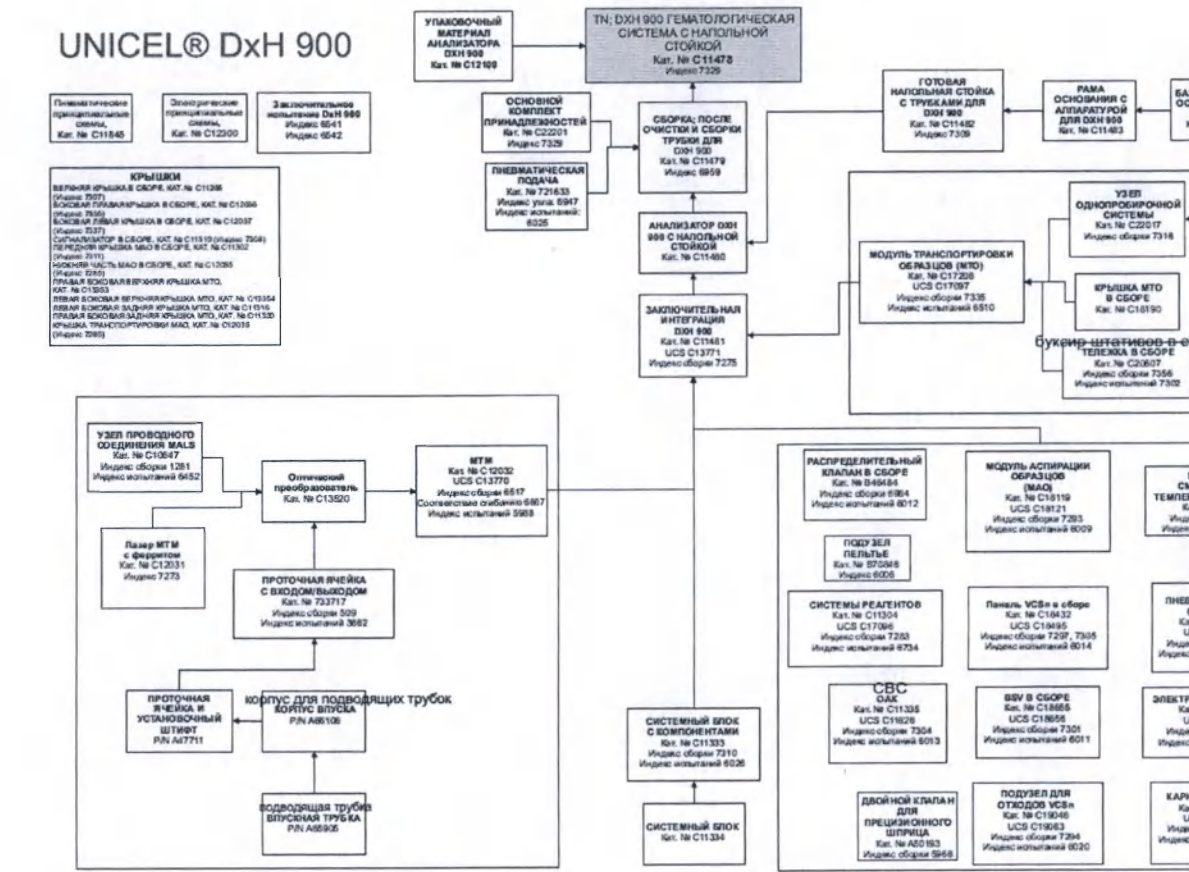
Протокол испытаний упаковки прибора DxH 900 с напольной стойкой номер C18025.

7. Краткое описание изменений

Редакция	Дата	Ф.И.О. автора	Описание изменений
АА	21 ноября 2017 года	Чарли Кебш (Charlie Kepsch)	Первый выпуск

8. Утверждение содержимого

Ф.И.О.	Подпись	Должность утверждающего лица
Чарльз Кебш (Charles Kepsch)	Утверждение в CPDM	Разработка упаковки
Марко Зулета (Marco Zuleta)	Утверждение в CPDM	Ведущий инженер
Лурдес Виллануева (Lourdes Villanueva)	Утверждение в CPDM	Качество – Разработка новых изделий



ПРИЛОЖЕНИЕ Н: КОМПЛЕКТАЦИЯ ПРИБОРА ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter, варианты исполнения:

I. Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter, в составе:

1. Аналитический модуль системы клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter в комплекте с монитором, компрессором и считывателем штрих-кодов
2. Управляющая станция (компьютер), в составе:
 - системный блок
 - клавиатура
 - CD-диски, не более 5 шт.
 - кабель питания
 - манипулятор типа «Мышь»
 - Документация
3. Программное обеспечение на DVD дисках, не более 10 дисков
4. Набор инструментов (при необходимости), в составе:
 - ящик переносной,
 - острогубцы,
 - отвертка крестообразная
 - отвертка прямой шлиц
 - торцевой ключ
 - коммуникационный кабель USB
5. Набор для слива отходов в канистры (при необходимости), в составе:
 - Канистры для слива, 10 л – не более 2 шт.,
 - Набор для подключения и отведения, в составе: экранированные силиконовые трубки с кабелями для датчиков уровня, не более 2 шт., кабель канал, пластина для крепления,
 - Поддон для перелива
 - Набор датчиков уровня слива с этикетками, в составе: поплавковый датчик уровня, не более 4 шт., этикетки, не более 12 шт.; инструкции по маркировке, не более 5 шт.
 - Винты, не более 20 шт.
6. Клавиатура беспроводная (при необходимости), в комплекте с источником USB сигнала; батарейками не более 4 шт., документацией.
7. Лицензия для активации параметра ESId (при необходимости), в составе: карта для активации параметра ESId, документация.

Принадлежности:

1. Беспроводная компьютерная мышь в комплекте с батарейками и источником беспроводного сигнала,
2. Трубки забора реагентов, 5 шт./уп., не более 5 уп.
3. Пластины для настройки положения передней крышки, не более 2 шт.
4. Винты в комплекте с шайбами – не более 10 шт.,

5. Экранированная трубка линии слива жидких отходов
6. Кассеты для образцов, 20 шт./уп.
7. Наклейки штрих-кодовые на кассеты для образцов (200 шт./уп.)
8. Текстильная застежка, не более 2 шт.
9. Заглушки датчиков уровня в контейнере слива отходов, не более 2 шт.
10. Хомуты белые короткие, не более 20 шт.
11. Пробоотборник
12. Крышки автоподатчика - не более 2 шт.
13. Винты, не более 10 шт.
14. Коммуникатор локальной LAN сети
15. Наклейки для конфигурации диллюэнтных паков, не более 15 шт.
16. Коврик для мыши
17. Кронштейн для крепления коммуникатора локальной LAN сети
18. Экранированный кабель для передачи сигнала категории CAT5E
19. Документация
20. Уплотнительная наклейка
21. Трубка для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.0 л
22. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 38 мм для контейнера 5 л (3 шт. в упаковке)
23. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.9 л (2 шт. в упаковке)
24. Ленты упаковочные в конверте, не более 2 шт.
25. Металлические крепежные элементы, не более 2 шт.

II. Система клеточного анализа UniCel DXH 900-2 Coulter, в составе:

1. Аналитический модуль системы клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter в комплекте с монитором, компрессором и считывателем штрих-кодов – 2 шт.
2. Управляющая станция (компьютер модель DXH Connectivity Power Computer) 2 шт., в составе:
 3. системный блок PPC Computer, 2 шт.
 4. лицензии на программное обеспечение на бумажных носителях, не более 2 шт.,
 5. образ восстановления операционной системы на DVD дисках, не более 10 шт.,
 6. набор кабелей, не более 2 шт., в составе: кабель питания, не более 4 шт.; USB кабель, не более 4 шт.; аудио-кабель, не более 4 шт.; VGA-кабель, не более 4 шт.
 7. документация
3. Набор инструментов (при необходимости), не более 2 шт., в составе:
 - ящик переносной,
 - острогубцы,
 - отвертка крестообразная
 - отвертка прямой шлиц
 - торцевой ключ
 - коммуникационный кабель USB
4. Программное обеспечение на DVD дисках, не более 20 дисков
5. Набор для слива отходов в канистры (при необходимости), не более 2 шт., в составе:
 - Канистры для слива, 10 л – не более 4 шт.,

- Набор для подключения и отведения, не более 2 шт., в составе: экранированные силиконовые трубки с кабелями для датчиков уровня, не более 4 шт., кабель канал, не более 2 шт., пластина для крепления, не более 2 шт.
 - Поддон для перелива, не более 2 шт.
 - Набор датчиков уровня слива с этикетками, не более 2 шт. в составе: поплавковый датчик уровня, не более 4 шт., этикетки, не более 12 шт.; инструкции по маркировке, не более 10 шт.
 - Винты, не более 40 шт.
6. Клавиатура беспроводная (при необходимости), в комплекте с источником USB сигнала; батарейками не более 4 шт., документацией – 2 шт.
 7. Набор принадлежностей для соединения приборов в рабочую станцию, в составе: винты – не более 4 шт., шайбы для установки между анализаторами – не более 8 шт., плоские шайбы – не более 4 шт.
 8. Лицензия для активации параметра ESId (при необходимости), в составе: карта для активации параметра ESId, не более 2 шт., документация.

Принадлежности:

1. Беспроводная компьютерная мышь в комплекте с батарейками и источником беспроводного сигнала, не более 2 шт.
2. Трубки забора реагентов, 5 шт./уп., не более 10 уп.,
3. Пластины для настройки положения передней крышки, не более 4 шт.
4. Винты в комплекте с шайбами – не более 20 шт.,
5. Экранированная трубка линии слива жидких отходов, не более 2 шт.
6. Кассеты для образцов, 20 шт./уп., не более 2 уп.
7. Наклейки штрих-кодовые на кассеты для образцов (200 шт./уп.), не более 2 уп.
8. Текстильная застежка, не более 4 шт.
9. Заглушки датчиков уровня в контейнере слива отходов, не более 4 шт.
10. Хомуты белые короткие, не более 40 шт.
11. Пробоотборник, не более 2 шт.
12. Крышки автоподатчика - не более 4 шт.
13. Винты, не более 20 шт.
14. Коммуникатор локальной LAN сети, не более 2 шт.
15. Наклейки для конфигурации дилюэнтных паков, не более 30 шт.
16. Коврик для мыши, не более 2 шт.
17. Кронштейн для крепления коммуникатора локальной LAN сети, не более 2 шт.
18. Экранированный кабель для передачи сигнала категории CAT5E, не более 2 шт.
19. Документация
20. Уплотнительная наклейка, не более 2 шт.
21. Трубка для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.0 л, не более 2 шт.
22. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 38 мм для контейнера 5 л (3 шт. в упаковке), не более 2 уп.
23. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.9 л (2 шт. в упаковке), не более 2 уп.
24. Ленты упаковочные в конверте, не более 4 шт.
25. Металлические крепежные элементы, не более 4 шт.
26. Инструкции, не более 10 шт.

Система клеточного анализа UniCel DXH 900-3 Coulter, в составе:

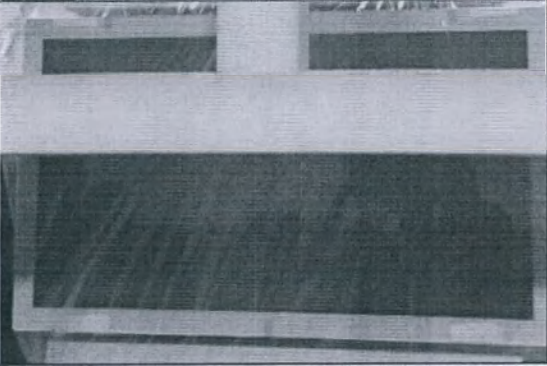
1. Аналитический модуль системы клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter в комплекте с монитором, компрессором и считывателем штрих-кодов – 3 шт.,
2. Управляющая станция (компьютер) (при необходимости), в составе:
 - системный блок
 - клавиатура
 - CD-диски, не более 5 шт.
 - кабель питания
 - манипулятор типа «Мышь»
 - документация
3. Управляющая станция (компьютер модель DXH Connectivity Power Computer) 2 шт., в составе:
 - системный блок PPC Computer, 2 шт.
 - лицензии на программное обеспечение на бумажных носителях, не более 2 шт.,
 - образ восстановления операционной системы на DVD дисках, не более 10 шт.,
 - набор кабелей, не более 2 шт., в составе: кабель питания, не более 4 шт.; USB кабель, не более 4 шт.; аудио-кабель, не более 4 шт.; VGA-кабель, не более 4 шт.
 - документация
4. Программное обеспечение на DVD дисках, не более 30 дисков (при необходимости)
5. Набор инструментов (при необходимости), не более 3 шт., в составе:
 - ящик переносной,
 - острогубцы,
 - отвертка крестообразная
 - отвертка прямой шлиц
 - торцевой ключ
 - коммуникационный кабель USB
6. Набор для соединения приборов в рабочую станцию, не более 2 шт., в составе: винты – не более 8 шт., шайбы для установки между анализаторами – не более 16 шт., плоские шайбы – не более 8 шт.
7. Набор для слива отходов в канистры (при необходимости) 3 шт., в составе:
 - Канистры для слива, 10 л – не более 6 шт.,
 - Набор для подключения и отведения отходов, не более 3 шт., в составе: экранированные силиконовые трубки с кабелями для датчиков уровня, не более 6 шт.; кабель канал, не более 3 шт.; пластина для крепления, не более 3 шт.
 - Поддон для перелива, не более 3 шт.
 - Набор датчиков уровня слива с этикетками, не более 3 шт., в составе: поплавковый датчик уровня, не более 6 шт., этикетки, не более 36 шт., инструкции по маркировке, не более 15 шт.
 - Винты, не более 30 шт.
7. Клавиатура беспроводная (при необходимости), в комплекте с источником USB сигнала; батарейками не более 4 шт., документацией.
8. Лицензия для активации параметра ESId (при необходимости), не более 3 шт., в составе: карта для активации параметра ESId, не более 3 шт., документация.

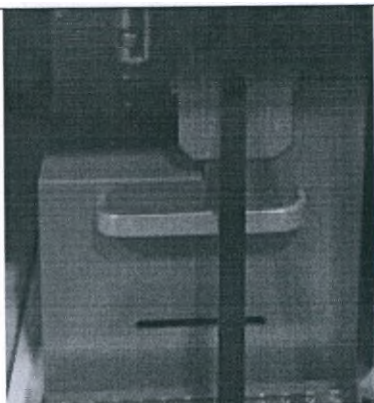
Принадлежности:

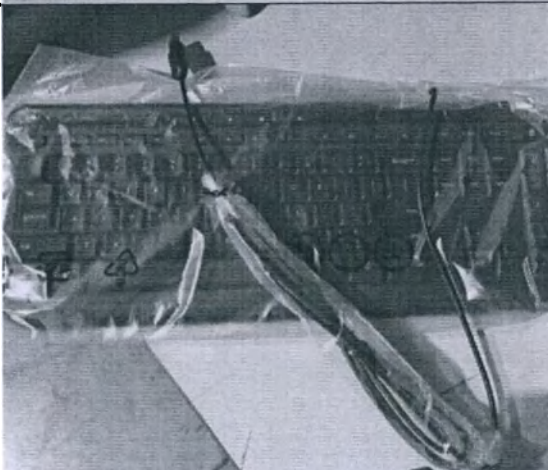
1. Беспроводная компьютерная мышь в комплекте с батарейками и источником беспроводного сигнала, не более 3 шт.
2. Трубки забора реагентов, 5 шт./уп., не более 15 уп.
3. Пластины для настройки положения передней крышки, не более 6 шт.
4. Винты с шайбами – не более 30 шт.,

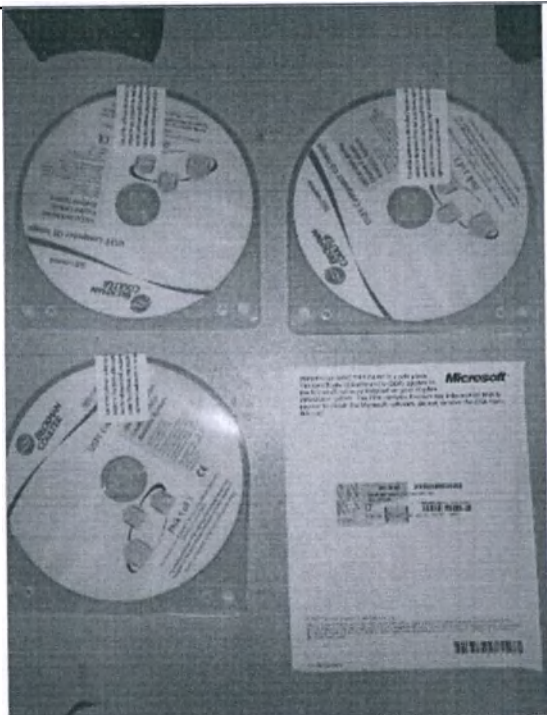
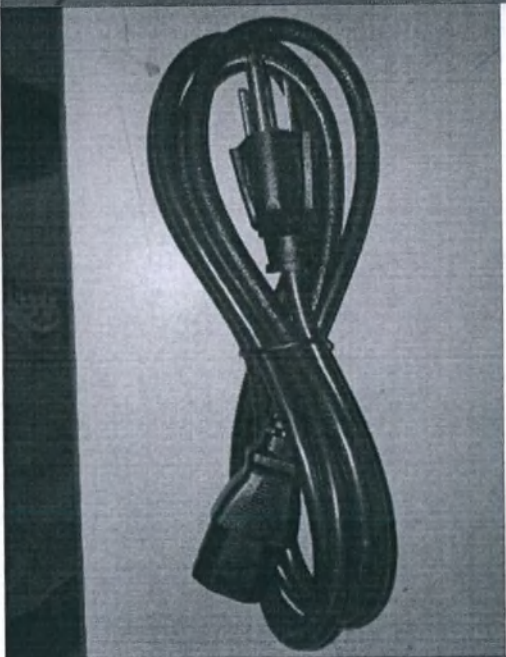
5. Экранированная трубка линии слива жидких отходов, не более 3 шт.
6. Кассеты для образцов, 20 шт./уп., не более 3 уп.
7. Наклейки штрих-кодовые на кассеты для образцов (200 шт./уп.), не более 3 уп.
8. Текстильная застежка, не более 6 шт.
9. Заглушки датчиков уровня в контейнере слива отходов, не более 6 шт.
10. Хомуты белые короткие – не более 60 шт.
11. Пробоотборник – не более 3 шт.
12. Крышки автоподатчика - не более 6 шт.
13. Винты, не более 30 шт.
14. Коммуникатор локальной LAN сети, не более 3 шт.
15. Наклейки для конфигурации дилюэнтных паков, не более 3 шт.
16. Коврик для мыши, не более 3 шт.
17. Кронштейн для крепления коммуникатора локальной LAN сети, не более 3 шт.
18. Экранированный кабель для передачи сигнала категории CAT5E, не более 3 шт.
19. Документация
20. Уплотнительная наклейка, не более 3 шт.
21. Трубка для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.0 л, не более 3 шт.
22. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 38 мм для контейнера 5 л (3 шт. в упаковке), не более 3 шт.
23. Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.9 л (2 шт. в упаковке), не более 3 шт.
24. Ленты упаковочные, не более 6 шт.
25. Металлические крепежные элементы, не более 6 шт.
26. Инструкции, не более 15 шт.

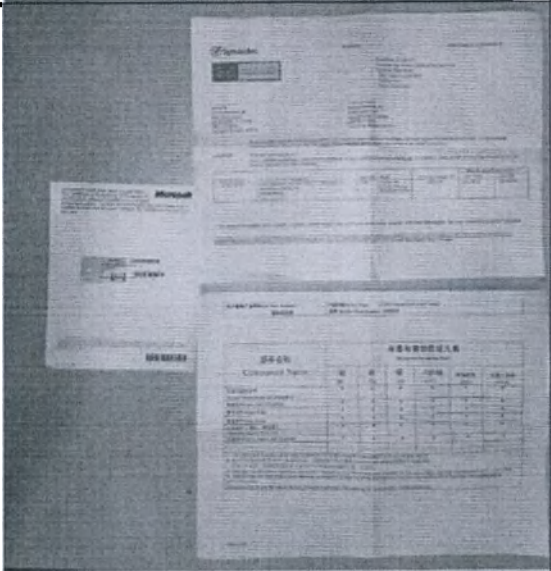
ОПИСАНИЕ КОМПЛЕКТУЮЩИХ

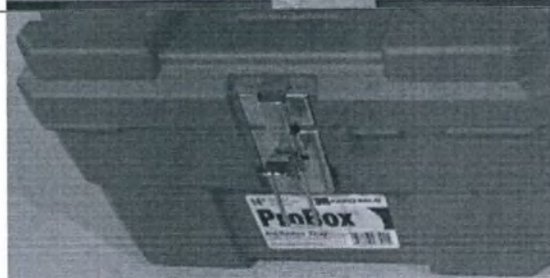
№ п.п	Наименование	Фото	Назначение
1	Аналитический модуль системы клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter в комплекте		Модуль для выполнения аспирации, дозирования, разведения, пробоподготовки к измерению, измерения образцов, контрольных материалов и калибраторов согласно назначению анализатора
-	Монитор		Устройство для визуального отображения информации, инструмент взаимодействия пользователя с программным обеспечением

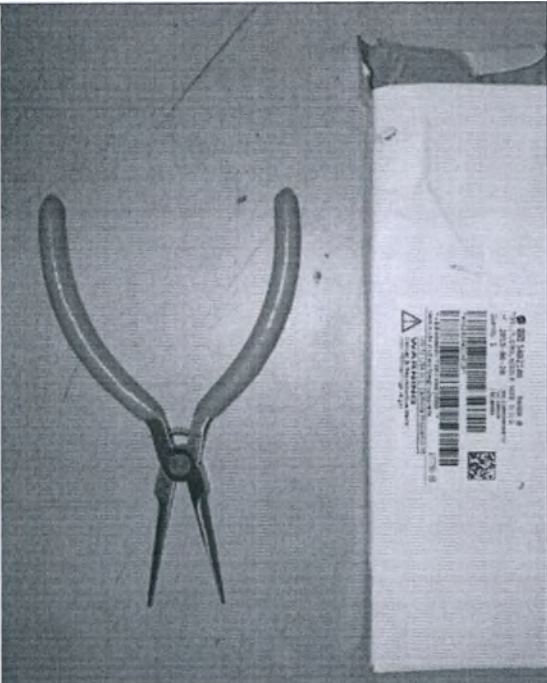
-	Компрессор		Модуль для обеспечения анализатора вакуумом и давлением
	Считыватель штрих-кодов		Устройство для считывания информации, закодированной в одномерных и двухмерных штрих-кодах
2	Управляющая станция (компьютер), в составе:		Набор, включающий в себя компьютер, проводную мышь, клавиатуру, диск с образом операционной системы и лицензионное соглашение

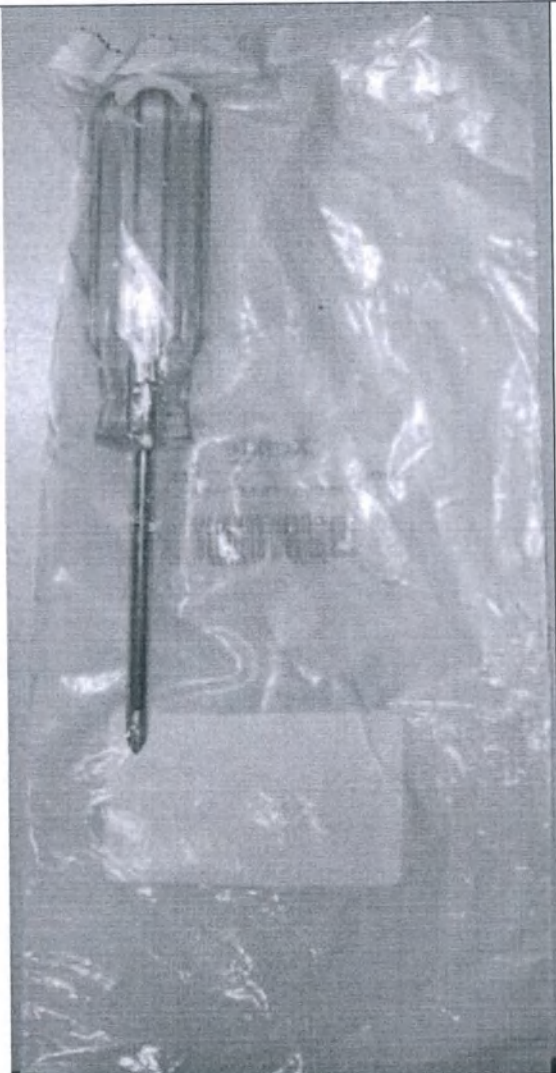
-	системный блок		Компьютер, на котором установлено программное обеспечение, управляющее работой анализатора
-	клавиатура		Устройство для ввода данных в компьютер управляющей станции

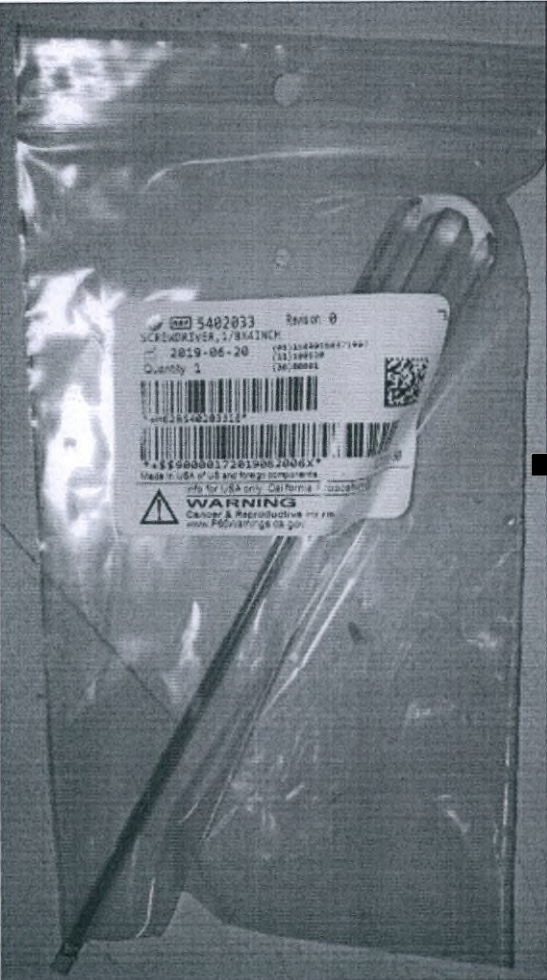
-	CD-диски		Диски с образом операционной системы
-	кабель питания		Кабель для подключения управляющей станции к электрической сети

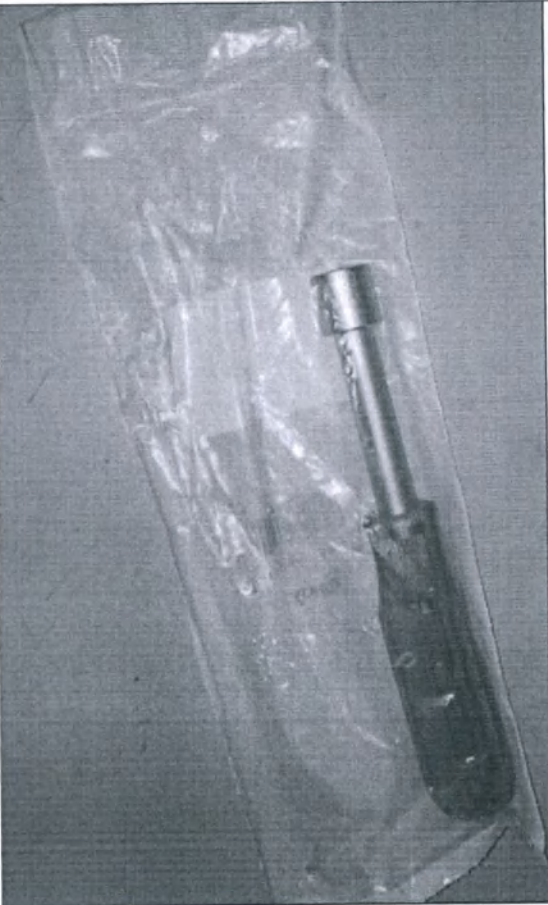
-	манипулятор типа «Мышь»		Координатное проводное устройство для управления курсором и отдачи различных команд компьютеру
-	Документация		Бумажные носители с описанием программного обеспечения, установленного на компьютере управляющей станции, лицензия операционной системы Windows

3	Программное обеспечение на DVD дисках		Программное обеспечение для установки на компьютер управляющей станции анализатора
4	Набор инструментов (при необходимости), в составе:		Контейнер с инструментами, необходимыми для обслуживания анализатора
	ящик переносной,		Контейнер для хранения инструментов для обслуживания анализатора

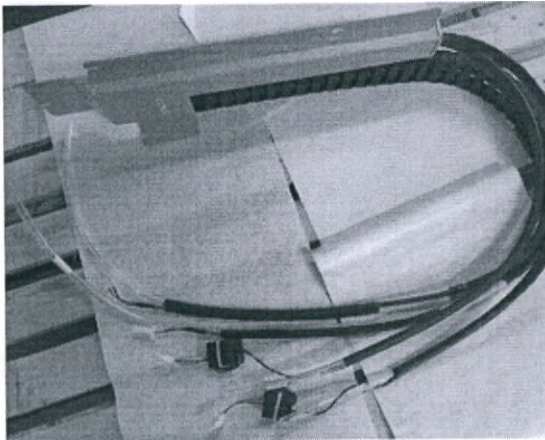
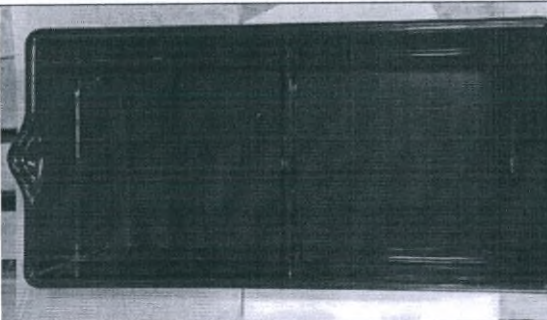
	острогубцы,		Инструмент для снятия трубок со штуцеров при обслуживании анализатора
--	-------------	--	---

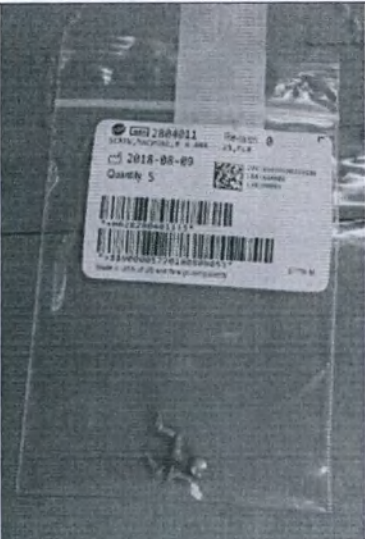
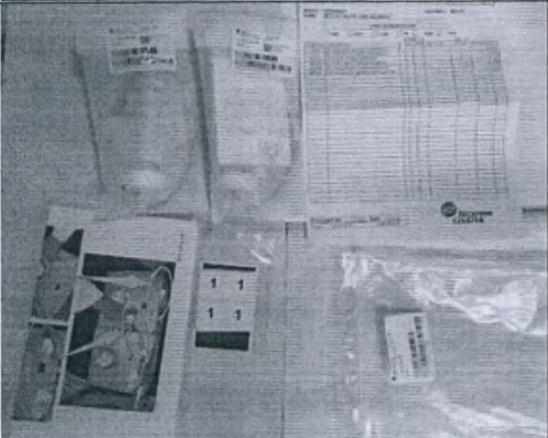
	отвертка крестообразная		Инструмент для откручивания винтов крестовым шлицем при обслуживании анализатора
--	-------------------------	---	--

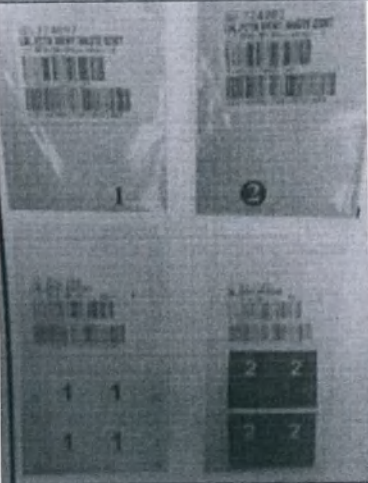
	отвертка прямой шлиц		Инструмент для откручивания винтов с плоским шлицем при обслуживании анализатора
--	----------------------	---	--

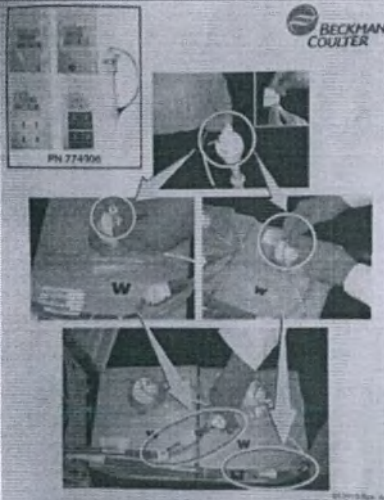
	торцевой ключ		Инструмент для откручивания болтов при монтаже анализатора
--	---------------	---	---

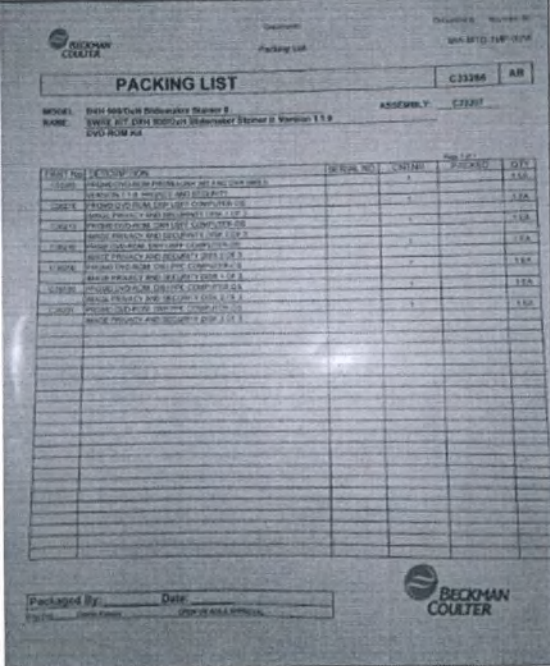
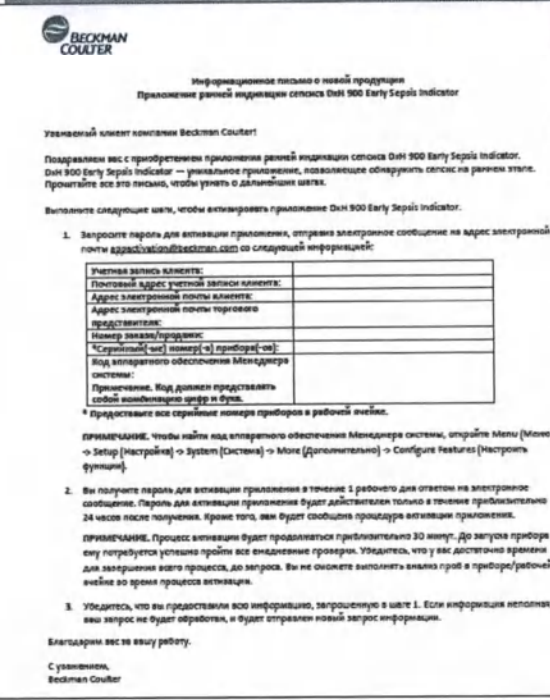
	коммуникационный кабель USB		Кабель для подключения принтера
5	Набор для слива отходов в канистры (при необходимости), в составе:		Набор приспособлений для организации слива жидких отходов в канистры, устанавливаемые внутри тумбы анализатора

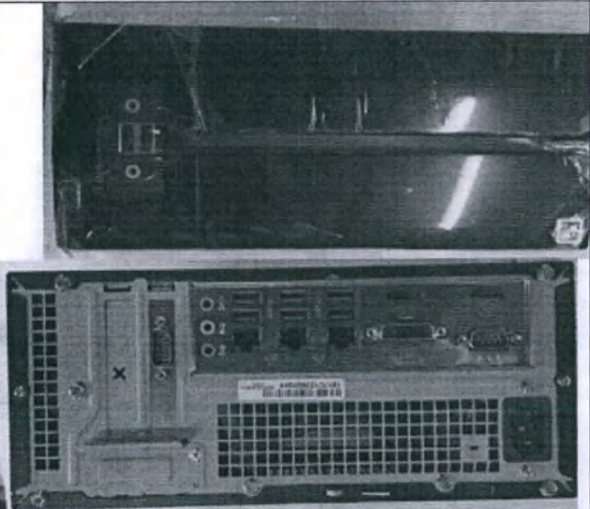
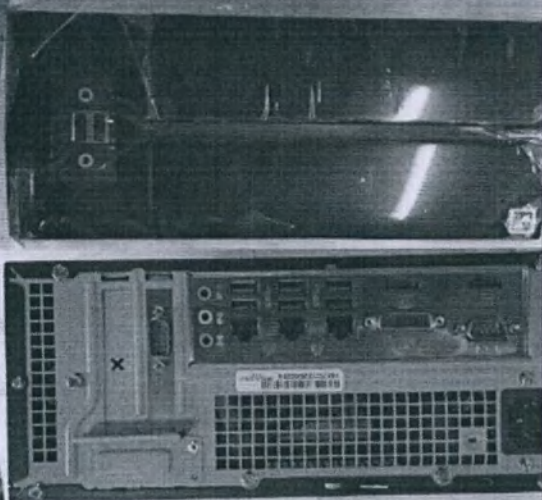
-	Канистры для слива, 10 л		Емкость для слива жидких отходов с анализатора
-	Набор для подключения и отведения, в составе:		
	- экранированные силиконовые трубки с кабелями для датчиков уровня		Трубки для отведения жидких отходов с анализатора в канистры, с кабелями для подключения датчиков
	- кабель канал		Пластиковый кабель-канал, в котором проложены экранированные силиконовые трубки с кабелями для подключения датчиков
	- пластина для крепления		Металлическая пластина для крепления внутри тумбы анализатора кабель-канала с экранированными силиконовыми трубками с кабелями для подключения датчиков
	- Поддон для перелива		Пластиковый поддон, в который устанавливаются канистры для слива жидких отходов с анализатора

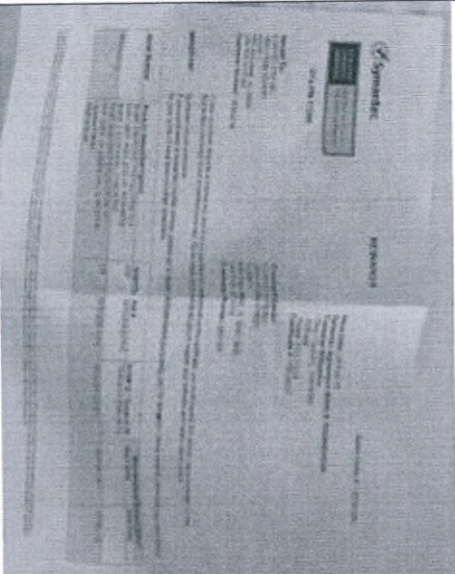
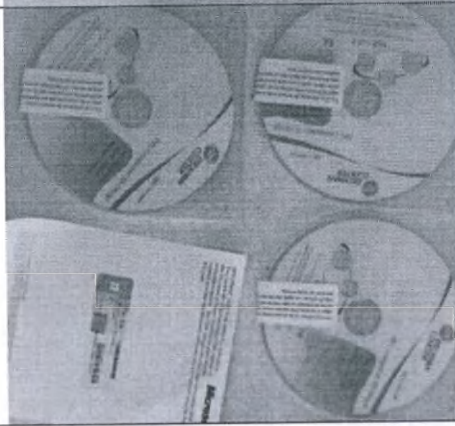
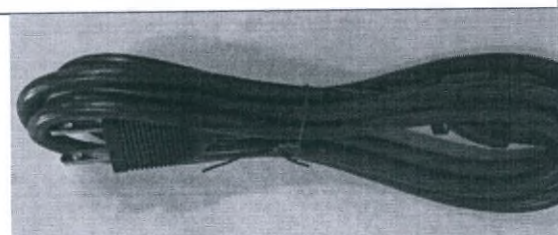
	- Винты		Винты для крепления пластины для крепления внутри тумбы анализатора кабель-канала с экранированными силиконовыми трубками с кабелями для подключения датчиков
	- Набор датчиков уровня слива с этикетками, в составе:		

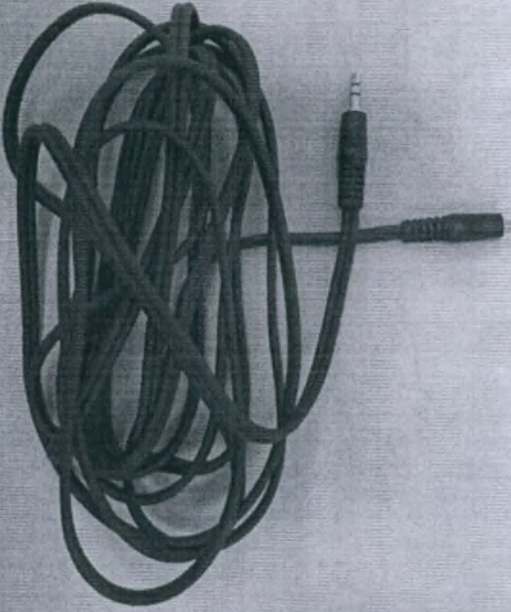
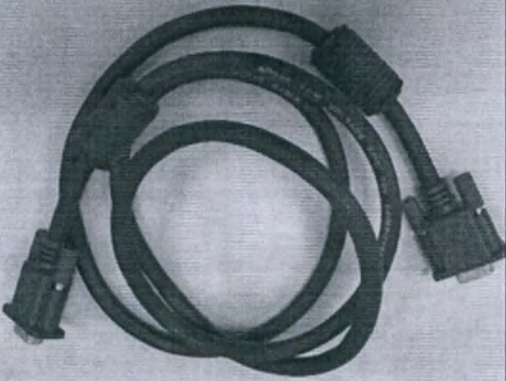
	- поплавковый датчик уровня		Датчик поплавкового типа для определения уровня жидких отходов в канистре для слива жидких отходов
	- этикетки		Наклейки для маркировки трубок, датчиков уровня и канистр

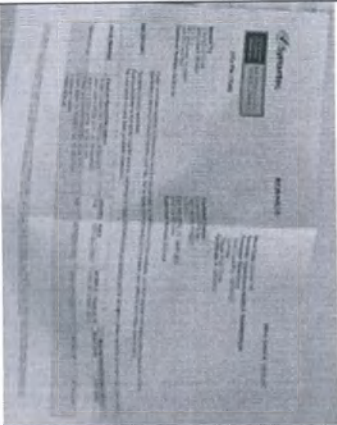
	- инструкции по маркировке		Инструкция на бумажном носителе по установке и маркировке поплавковых датчиков уровня
6	Клавиатура беспроводная (при необходимости), в комплекте с источником USB сигнала		Устройство для ввода данных в компьютер управляющей станции
	- батарейки		Предназначены для беспроводного питания клавиатуры

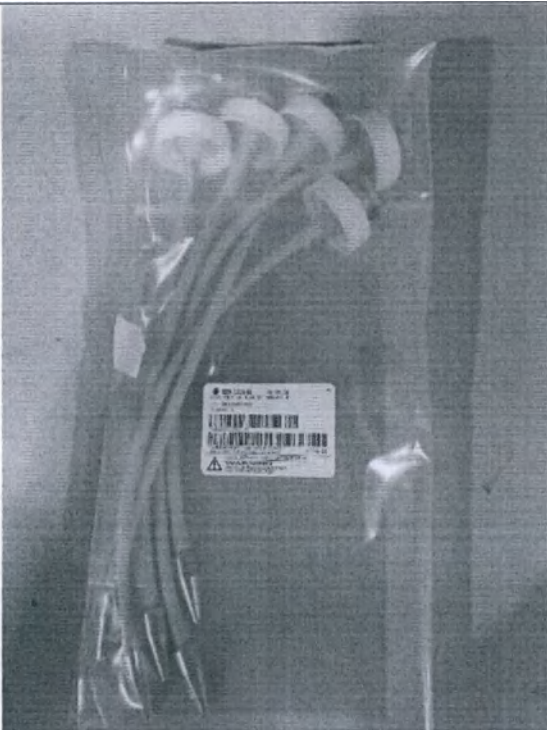
	- документация		Инструкция к беспроводной клавиатуре
7	Лицензия для активации параметра ESId (при необходимости), в составе: карта для активации параметра ESId, документация.		Предназначена для активации параметра ESL

	Управляющая станция (компьютер модель DXH Connectivity Power Computer), в составе:		Компьютер, на котором установлено программное обеспечение, управляющее работой DxH Connectivity, а также документация на бумажном носителе, диски с образом операционной системы и кабель питания
	системный блок PPC Computer		Компьютер, на котором установлено программное обеспечение, управляющее работой DxH Connectivity

-	лицензии на программное обеспечение на бумажных носителях		Бумажные носители с описанием программного обеспечения, установленного на компьютере управляющей станции, лицензия операционной системы Windows
-	образ восстановления операционной системы на DVD дисках		Программное обеспечение (операционная система) для установки на компьютер управляющей станции DxH Connectivity
	набор кабелей, в составе:		
-	кабель питания		Кабель для подключения компьютера управляющей станции DxH Connectivity к сети электропитания

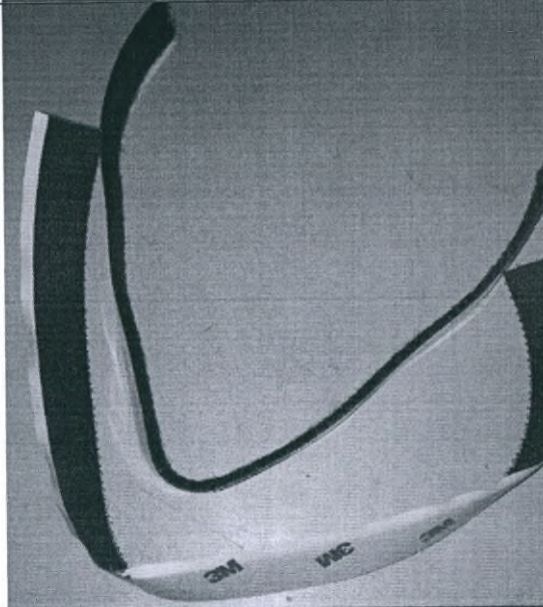
	- USB кабель		USB-кабель типа А для подключения устройств через разъем USB, 3 м
	- аудио-кабель		Кабель с разъемом типа Jack 3.5 для подключения устройств аудио-вывода, 3 м
	- VGA-кабель		Кабель с разъемом для подключения мониторов по стандарту видеоинтерфейса VGA, 1,8 м

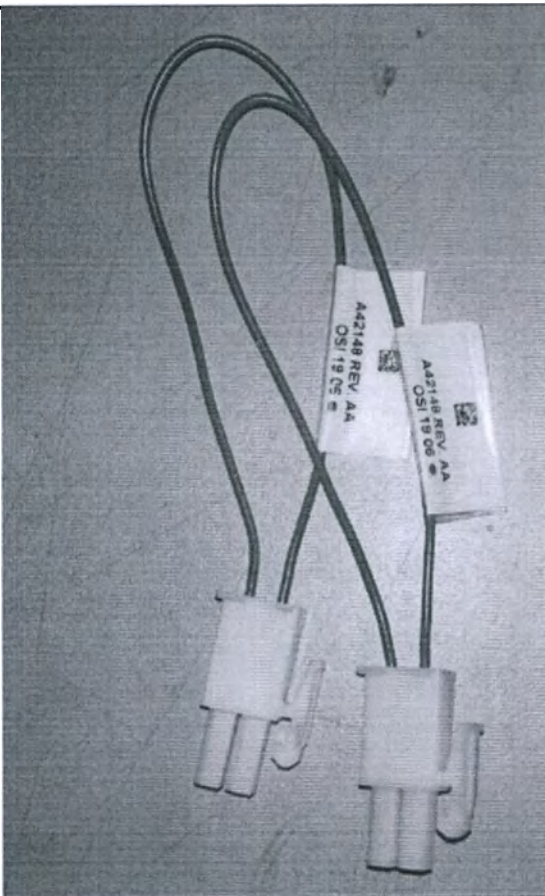
	- документация		Описание к программному обеспечению, входящему в образ операционной системы, на бумажном носителе
1	Беспроводная компьютерная мышь в комплекте с батарейками и источником беспроводного сигнала		Координатное беспроводное устройство для управления курсором и отдачи различных команд компьютеру

2	Трубки забора реагентов		Трубки для забора реагентов из реагентных контейнеров с пластиковыми закручивающимися крышками с быстросъемными соединениями и металлическими грузиками
---	-------------------------	---	--

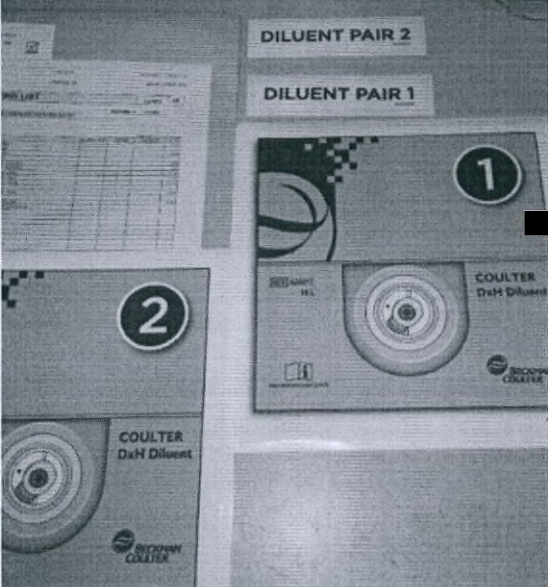
3	Пластины для настройки положения передней крышки		Пластиковые пластины с крепежными элементами для фиксации положения передней крышки анализатора
4	Винты в комплекте с шайбами		Винты с шайбами для закрепления пластины для настройки положения передней крышки анализатора

5	Экранированная трубка линии слива жидких отходов		Силиконовая трубка для отведения жидких отходов в централизованную линию слива
6	Кассеты для образцов, 20 шт./уп.		Набор пластиковых кассет для размещения пробирок с образцами для анализа, каждая кассета вместимостью 5 пробирок, – 20 шт.

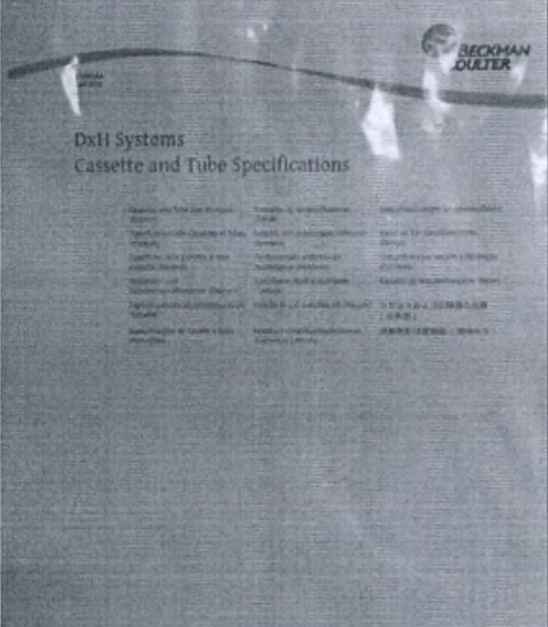
7	Наклейки штрих- кодовые на кассеты для образцов		Наклейки для кассет для образцов с нанесенным 2D- штрих-кодом и нумерацией позиций
8	Текстильная застежка		Текстильная лента для крепления подвижных элементов

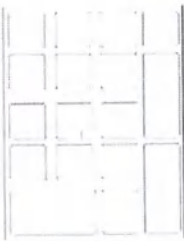
9	Заглушки датчиков уровня в контейнере слива отходов		Заглушки, используемые при работе в режиме отведения жидких отходов в централизованную линию слива
10.	Хомуты белые короткие		Пластиковые крепежные элементы для стягивания кабелей
11.	Пробоотборник		Металлическая игла для аспирации образца для анализа

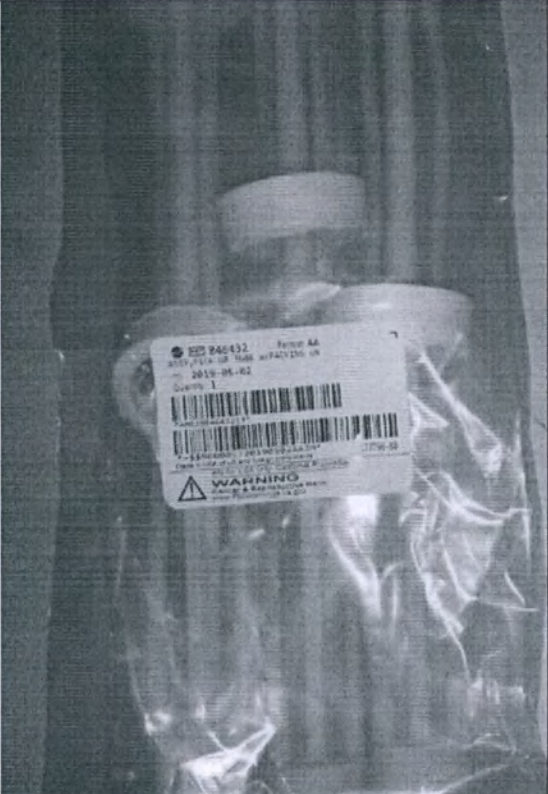
12.	Крышки автоподатчика		Белая металлическая боковая крышка податчика штативов, - 2 шт.
13.	Винты		Винты для крепления боковых крышек автоподатчика – 10 шт.

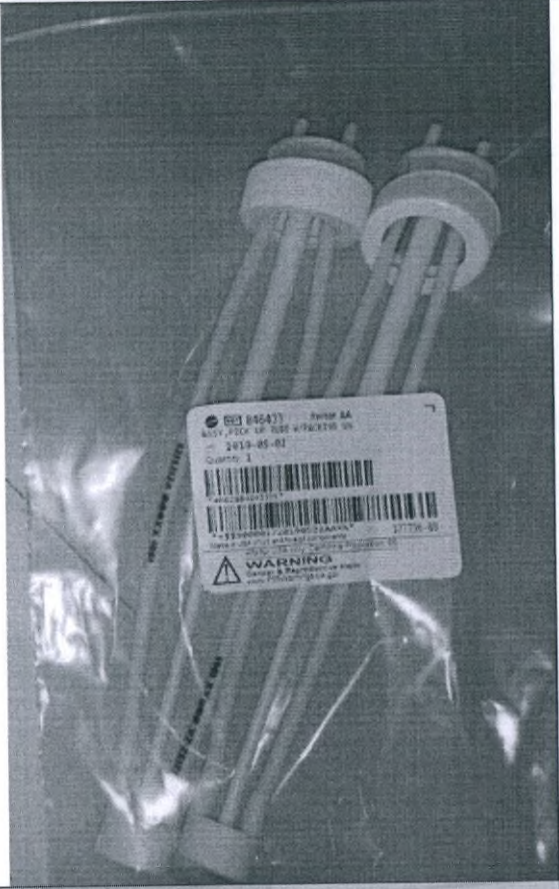
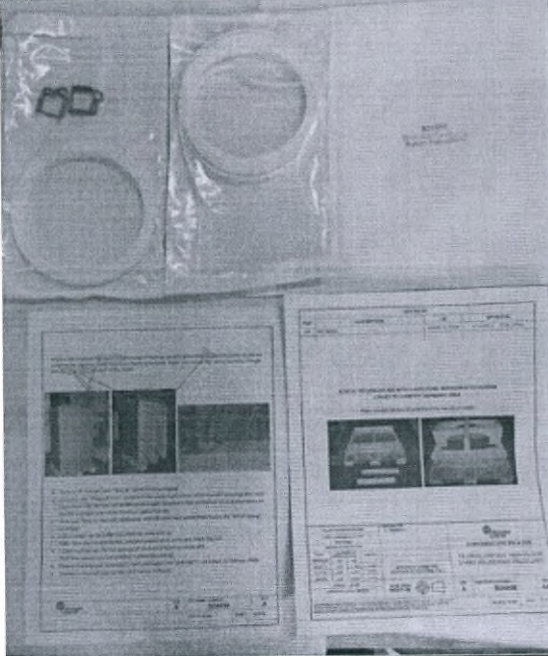
14.	Коммуникатор локальной LAN сети		Коммуникатор локальной LAN-сети для связи анализатора и компьютера управляющей станции
15.	Наклейки для конфигурации дилюэнтных паков		Бумажные глянцевые наклейки для маркировки места установки контейнеров с дилюэнтном – 4 шт.

16.	Коврик для мыши		Коврик для компьютерной мыши
17.	Кронштейн для крепления коммуникатора локальной LAN сети		Металлический кронштейн для крепления коммуникатора локальной LAN сети на корпусе анализатора

18.	Экранированный кабель для передачи сигнала категории CAT5E		Коммуникационный кабель категории CAT5E для подключения ЛИС через Ethernet-протокол
19.	Документация		Перечень документов на бумажных носителях с указанием типов кассет для образцов и рекомендованных типов пробирок

20.	Уплотнительная наклейка		Впитывающая наклейка для защиты клавиатуры от попадания жидкости
21.	Трубка для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.0 л		Трубка для забора реагента Diff Preserve из контейнера с заворачивающейся крышкой, - 1 шт.

22.	Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 38 мм для контейнера 5 л (3 шт. в упаковке)		Трубка для забора реагента из контейнера с реагентом с закручивающейся крышкой, - 3 шт.
-----	---	---	---

23.	Трубки для забора реагентов с крышкой диаметром 28 мм для контейнера 1.9 л (2 шт в упаковке)		Трубка для забора реагента из контейнера с реагентом с заворачивающейся крышкой, - 2 шт.
24.	Ленты упаковочные в конверте		Ленты для упаковки возвратной тары анализатора и инструкция по упаковке на бумажном носителе

25.	Металлические крепёжные элементы		Металлические пряжки для закрепления упаковочных лент
-----	-------------------------------------	---	--

 BECKMAN Coulter	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
--	--	--

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИБОРА PHOENIX В ОТНОШЕНИИ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА

SEPSIS

НОМЕР ПРОЕКТА

CA9353

НОМЕР ДОКУМЕНТА

C19162

Ред.

AB

Стр. 1 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

 BECKMAN Coulter	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
--	--	--

1. Введение

1.1. Цель и сфера применения документа

В настоящем документе приводятся краткие итоги результатов теста с определением характеристик прибора в отношении влияния интерферирующих веществ на параметр MDW (ширина распределения моноцитов), рассчитываемый прибором DxH в процессе проведения теста на сепсис. Тест проводился по параметрам липемия, связанный и несвязанный билирубин и гемоглобин.

Процесс определения характеристик проводился Службой поддержки научно-исследовательской работы (Линн Домак, ст. штатный ученый-исследователь; Кэйти Карман, штатный ученый-исследователь; Ивонн Джирард, привлеченный исследователь) в период с 25/07/2017 г. по 12/10/2017 г. согласно процедурам, перечисленным в разделе 1.3.2.

1.2. Определения

- 1.1.1. CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов США;
- 1.1.2. CPDM – Управление данными о продукции компании *Coulter*;
- 1.1.3. SAR – Отчет о действиях системы;
- 1.1.4. MDW – ширина распределения моноцитов;
- 1.1.5. Сообщения о подозрении – сообщения о подозрении генерируются по внутренним алгоритмам что бы показать возможное клиническое состояние, связанное с образцом, что определяется на основании аномального распределения клеток или популяции клеток в пробе. Такие сообщения включают Imm Gran (незрелые гранулоциты), Left Shift (сдвиг лейкоцитарной формулы влево), Ly Blast (лимфобласты), MO Blast (монобласты), NE Blast (нейтрофильные бласты) и variant LY (варианты лимфоцитов).
- 1.1.6. Сообщения системы – все сообщения системы сопровождаются R-флагами («требуется пересмотр»). Исключением являются сообщения системы, связанные с Ошибкой аспирации (P-флаг) или сообщения о пробе не крови (N-флаг). Любое сообщение системы указывает на наступление события, которое может влиять на работу системы или качество результатов, или же события, которое требует вмешательства оператора.

1.2. Ссылочные документы

- 1.2.1. CPDM PN 0305410, Техническое задание – система Battacuda, Ред. НН;
- 1.2.2. CPDM PN C16571, Протокол тестирования с определением характеристик в отношении влияния интерферирующих веществ на параметр MDW, Ред. АА;
- 1.2.3. MIA-QA/RD-WI-0003 Отчеты о действиях системы;
- 1.2.4. MIA-QS-WI-0006 Электронное утверждение документации в рамках управления данными о продукции компании *Coulter*;
- 1.2.5. GLB-QS-PCD-0039, Проверка правильности проекта;
- 1.2.6. GLB-QS-TMP-0084, Отчет по определению характеристик прибора;

Стр. 2 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

- 1.2.7. CPDM PN JULY 14 2017, Присвоение значений тесту 6C Plus партии 760;
- 1.2.8. CPDM PN AUGUST 21 2017, Присвоение значений тесту 6C Plus партии 800;
- 1.2.9. CLSI EP07-A2, Тестирование на предмет определения влияния интерферирующих веществ в клинической химии. Утвержденное руководство – Второе издание;
- 1.2.10. CLSI H26-A2, Валидация, верификация и гарантия качества автоматических гематологических анализаторов. Утвержденный стандарт – Второе издание;
- 1.2.11. CLSI C56-A, Показатели гемолиза, иктеричности и липемии/мутности как индикаторы интерференции в клинических лабораторных анализах. Утвержденное руководство;
- 1.2.12. CPDM C07354, AA, Итоговый отчет о проведенном тестировании с определением нормальных интервалов показателей теста на сепсис, Ред. AA;
- 1.2.13. CPDM C21602, AA, Отчет по определению характеристик прибора DxH800 – Интерференция со стороны лейкоцитов, Ред. AA;
- 1.2.14. CPDM C25652, Протокол тестирования с верификацией системы параметров теста на сепсис, Ред. AC.

1.3. Схема проведения тестирования

1.3.1. Приборы

Для сбора данных по характеристикам использовался один прибор DxH800, серийный номер AV48896, с программным обеспечением версии 3.8.0.92 и встроенным алгоритмом (СИСТЕМА DXH, АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ (DIFF), РАСЧЕТ ПАРАМЕТРА MDW; SW: ALGORITHMS_BARRACUDA-INT-V1R0-1611; ALGORITHMS_CONNECTIVITY-INT-V1R0-100), предназначенным для обнаружения отказов проверки параметра MDW клеточного контроля по SAR 9353-0020. Конфигурация тестового прибора приведена в контрольном журнале на данный прибор (PN B74230). Описание конфигурации хранится на площадке, на которой установлен прибор.

Прибор установлен в Лаборатории подтверждения надежности научно-исследовательских разработок в сфере гематологии, ком. 12-N04, и работает при комнатной температуре.

По завершении тестирования данные воспроизводились с использованием алгоритма Algorithm Workbench версии 4.6.5735 со следующей версией алгоритма поиска доказательств DLLs:Algorithm и версией программного обеспечения прибора DxH 3.8.0.184: Beckmancoulter.Algorithms.Cdr90.CbcNrbcDiff.dll (ALGORITHMS_BARRACUDA-INT-V1R0-1617, версия 1.0.6488.6229)

1.3.2. Образцы

В рамках настоящего исследования нормальные образцы венозной цельной крови собирались в пробирки, содержавшие антикоагулянт К₂ЭДТК. Образцы хранились при контролируемой комнатной температуре. Нормальные образцы брались у сотрудников компании *Beckman Coulter Inc.* в рамках внутренней программы донорства крови. Каждому образцу присваивался уникальный идентификационный номер, который гарантировал анонимность пациента и невозможность их отслеживания по

Стр. 3 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

медицинским документам или графикам, с которыми работал специалист, проводивший оценку.

1.3.3. Программное обеспечение

Сбор данных проводился с использованием программного обеспечения следующих версий:

Прибор	Серийный номер	Версия программного обеспечения	Дата установки
DxH 800	AV48896	3.8.0.92 и вставка	24/03/17

(Вставка: ПО версии 3.8.0.92, разработанное со встроенным алгоритмом СИСТЕМА DXH, АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ (DIFF), РАСЧЕТ ПАРАМЕТРА MDW; SW: ALGORITHMMS_BARRACUDA-INT-V1R0-1611; ALGORITHMMS_CONNECTIVITY-INT-V1R0-100)

1.3.4. Реагенты

Реагент	Номер партии	Срок годности
Дилуэнт DxH	3518830	25/12/18
	3518920	05/01/19
	3518930	23/01/19
	3519130	23/01/19
	3519250	05/02/19
	3519360	23/02/19
Лизирующий агент DxH	7702005	21/08/18
	7704003	06/10/18
Очиститель DxH	3911430	16/03/18
	3911520	05/06/19
Реагент для дифференцировки лейкоцитов DxH	3610630	23/02/18
	3610560	06/04/18
Реагент для анализа ретикулоцитов DxH	3710730	08/02/18
	3717076	22/03/18

1.3.5. Контроли

Реагент	Номер партии	Срок годности
Coulter Latron CP-X	103154900	07/01/18
Клеточный контроль Coulter 6C Plus Уровень 1	923171760	16/09/17
	923171800	21/10/17
Клеточный контроль Coulter 6C Plus Уровень 2	933181760	17/09/17
	933181800	23/10/17
Клеточный контроль Coulter 6C Plus Уровень 3	943191760	18/09/17
	943191800	22/10/17

1.3.6. Калибратор

Перед тем, как определить характеристики прибора, 26/03/17 мы провели калибровку и проверили ее результаты.

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

1.3.7. Вспомогательное тестовое оборудование

Аналитические весы Sartorius MC1, сер. № 40805650, (инвентаризационный номер 904402709), откалиброваны 30/06/17, дата следующей калибровки 30/06/18;

Центрифуга Beckman Coulter Allegra™6, сер. № ALS12D11 (инвентаризационный номер 031304848), откалибрована 21/04/17, дата следующей калибровки 30/04/18;

Регистратор температуры Yokogawa DX200P, сер. № S5DB06726 (инвентаризационный номер 031304219), откалиброван 09/06/17, дата следующей калибровки 31/12/17.

1.3.8. Условия проведения тестирования

Тестирование проводилось в Лаборатории подтверждения надежности научно-исследовательских разработок в гематологии, размещающейся в комнате 12-N04 на втором этаже Технологического центра, Блок №1. Тестирование проводилось при комнатной температуре.

2. Критические параметры

Настоящая оценка разработана для определения влияния наиболее распространенных интерферирующих веществ (липидов, гемоглобина и билирубина) на значения параметра MDW.

3. Тестирование на предмет определения характеристик

3.1. Ежедневные проверки

Ежедневные проверки проводились перед началом анализа проб.

3.2. Закрытие системы

Каждый день по завершении тестирования мы закрывали систему.

3.3. Калибровка

Перед тем, как провести оценку, 26/03/17 мы провели калибровку и проверили ее результаты. Все данные ежедневного контроля с момента калибровки были в пределах значений, присвоенных тестам.

3.4. Ежедневный контроль качества

Каждый день перед началом анализа проб мы проводили анализ минимум одной реплики контролей Latron CP-X и 6C Plus.

3.5. Скрининг на влияние липемии

В цельную кровь, собранную у пяти здоровых доноров, добавлялся Интралипид 20%, в результате чего мы получали пробы с содержанием липидов 1000 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, разбавлялись солевым раствором в равных пропорциях, чтобы получить «чистую» пробу. Для каждого донора анализировалось по десять реплик «чистых» проб и проб с высоким содержанием липидов. Параметр MDW для «чистых» проб сравнивался с параметром MDW контрольных проб с добавленным в них препаратом.

3.6. Скрининг на влияние связанного билирубина

Первоначальная скрининговая оценка проводилась с использованием 5 образцов цельной крови, которые были приготовлены для тестирования на предмет интерференции в рамках другого проекта. В нашем исследовании интерференции не наблюдалось. Проверка проводилась с использованием цельной крови, взятой

Стр. 5 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании Beckman Coulter.
 Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

 BECKMAN CULTER	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

у пяти здоровых доноров, в которую добавлялся связанный билирубин, в результате чего мы получали пробы с содержанием связанного билирубина 40 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, разбавлялись солевым раствором в равных пропорциях, чтобы получить «чистую» пробу. Для приготовления образцов с добавлением билирубина и чистых образцов мы брали кровь еще у десяти доноров. Для каждого донора анализировались реплики как «чистых» проб, так и проб с высоким содержанием билирубина. Параметр MDW для «чистых» проб сравнивался с параметром MDW проб с добавленным в них препаратом.

3.7. Скрининг на влияние несвязанного билирубина

В цельную кровь, собранную у пяти здоровых доноров, добавлялся несвязанный билирубин, в результате чего мы получали пробы с содержанием несвязанного билирубина 20 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, разбавлялись солевым раствором в равных пропорциях, чтобы получить «чистую» пробу. Для каждого донора анализировалось по десять реплик «чистых» проб и проб с высоким содержанием билирубина. Параметр MDW для «чистых» проб сравнивался с параметром MDW проб с добавленным в них препаратом.

3.8. Скрининг на влияние гемоглобина

В цельную кровь, собранную у пяти здоровых доноров, добавлялся гемоглобин, в результате чего мы получали пробы с содержанием гемоглобина 200 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, разбавлялись солевым раствором в равных пропорциях, чтобы получить «чистую» пробу. Для каждого донора анализировалось по десять реплик «чистых» проб и проб с высоким содержанием гемоглобина. Параметр MDW для «чистых» проб сравнивался с параметром MDW проб с добавленным в них препаратом.

3.9. Титрование дозозависимого эффекта липемии после скрининга

В цельную кровь, взятую у шести здоровых доноров, добавлялся Интралипид 20%, в результате чего мы получали пробы с концентрацией липидов 1000 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, серийно разводились солевым раствором, чтобы получить кровь с липидами в следующих концентрациях: 1000, 500, 250, 125, 60, 30 и 0 мг/дл. Для каждого донора анализировалось по пять реплик проб в каждой концентрации. Среднее значение параметра MDW для всех проб в каждой концентрации сравнивалось со значением параметра MDW для пробы с концентрацией 0 мг/дл.

3.10. Титрование дозозависимого эффекта связанного билирубина после скрининга

Скрининг на влияние связанного билирубина, описанный в Тестовом случае 3.6, не показал интерференции. Титрование дозозависимого эффекта проводится в случае, если вещество создает интерференцию. По причине того, что результаты скрининга не были четкими, титрование дозозависимого эффекта связанного билирубина не проводилось.

3.11. Титрование дозозависимого эффекта несвязанного билирубина после скрининга

Этот тестовый случай неприменим, поскольку скрининг, описанный в Тестовом случае 3.7, не показал интерференции.

3.12. Титрование дозозависимого эффекта гемоглобина после скрининга

В цельную кровь, взятую у шести здоровых доноров, добавлялся гемоглобин, в результате чего мы получали пробы с концентрацией гемоглобина 100 мг/дл. Пробы, взятые у каждого донора, серийно разводились солевым раствором, чтобы

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

получить кровь с гемоглобином в следующих концентрациях: 100, 50, 25, 12, 6, 3 и 0 мг/дл. Для каждого донора анализировалось по пять реплик проб в каждой концентрации. Среднее значение параметра MDW для всех проб в каждой концентрации сравнивалось со значением параметра MDW для пробы с концентрацией 0 мг/дл.

3.13. Подтверждение результатов для липемии

Проверка результатов для липемии не подтвердила первоначальные результаты титрования дозозависимого эффекта, проведенной после скрининга. Мы взяли дополнительные клинические пробы с естественными уровнями триглицеридов и проанализировали их. Результаты по пробам с естественным уровнем триглицеридов сравнивались по параметру MDW.

3.14. Подтверждение результатов для связанного билирубина

Скрининг для этого вещества, описанный в Тестовом случае 3.6, показал смешанные результаты. Титрование дозозависимого эффекта и подтверждение результатов проводятся в случае, если вещество создает интерференцию. По причине того, что результаты скрининга не показали присутствие интерференции, подтверждение результатов не требовалось.

3.15. Подтверждение результатов для несвязанного билирубина

Данный тестовый случай неприменим, поскольку скрининг, описанный в Тестовом случае 3.7, не показал интерференции.

3.16. Подтверждение результатов для гемоглобина

Проверка результатов для гемоглобина не подтвердила первоначальные результаты титрования дозозависимого эффекта, проведенной после скрининга. Первоначальный скрининг проводился с использованием лиофилизированного субстрата гемоглобина человека. Мы провели дополнительные тесты, в которых для получения гомологичного гемоглобина, который затем добавлялся в пробу, вместо лиофилизированного субстрата использовалась аликвота пробы, взятой у пациента. Свободный гемоглобин создавался путем заморозки пробы, что вызывало разрыв мембраны эритроцитов, вследствие чего высвобождался гемоглобин. Мы повторили тестирование, заменив лиофилизированный субстрат естественным гемоглобином.

4. Результаты тестов

4.1. Тестовый случай (3.1): Ежедневные проверки

Цикл ежедневных проверок проводился в дни тестирования перед анализом контрольного материала или образцов крови. Во все дни проведения тестирования результаты ежедневных проверок находились в пределах, определенных в Инструкции по использованию тестового прибора DxH 800.

4.2. Тестовый случай (3.2): Ежедневное закрытие системы

Цикл закрытия системы проводился каждый день по завершении тестирования. Все циклы закрытия были успешными.

4.3. Тестовый случай (3.3): Калибровка

Калибровка проводилась заранее, 26/03/2017 г. Калибровка была успешной по всем проверенным параметрам. В каждый день тестирования результаты ежедневного контроля качества находились в пределах присвоенных значений. По

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

причине того, что результаты находились в допустимых пределах, в рамках настоящей оценки повторная калибровка не проводилась.

4.4. Тестовый случай (3.4): Ежедневный контроль качества

На всех уровнях контроля, проводившегося до начала анализа образцов крови, результаты находились в пределах присвоенных значений.

4.5. Тестовый случай (3.5): Скрининг на влияние липемии

Скрининг по параметру MDW на предмет интерференции, вызываемой липемией, проводился 01/08/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

Интерференция, вызываемая липемией при проведении теста на сепсис: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	21.914	18.86	3.059	1.00	Да

Интерференция наблюдалась при концентрации 1000 мг/дл.

Исключения – Скрининг на влияние липемии

Имя файла	Идентификатор пробы	Тестовый случай	Причина исключения
2017-08-01T14-11-30_D1HL_00323_2366.inf	D1HL	Скрининг на влияние липемии	Неполные данные по MDW (.....)
2017-08-01T14-12-48_D1HL_00323_2368.inf	D1HL	Скрининг на влияние липемии	Неполные данные по MDW (.....)

4.6. Тестовый случай (3.6): Скрининг на влияние связанного билирубина

Скрининг по параметру MDW на предмет интерференции, вызываемой связанным билирубином, проводился 28/07/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

Интерференция, вызываемая связанным билирубином при проведении теста на сепсис: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	19.57	18.43	1.146	1.00	Да

Интерференция наблюдалась при концентрации 40 мг/дл.

Это противоречило ранее наблюдавшимся результатам. Пробы связанного гемоглобина были приготовлены 14/07/2017 г. для проекта DxH 520. По причине того, что у нас уже были готовые препараты, мы использовали их для проведения анализа на приборе AV48896 в информационных целях. Полученные результаты были следующими:

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	19.399	19.480	-0.080	1.00	Нет

По-видимому, полученные результаты являются непоследовательными и зависят от конкретного донора. 31/08/2017 г. мы провели анализ проб, взятых еще у 10 доноров, на предмет обнаружения интерференции, вызываемой связанным билирубином. Полученные результаты были следующими:

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	18.382	18.948	-0.556	1.00	Нет

Исключения – Связанный билирубин

Имя файла	Идентификатор образца	Тестовый случай	Причина исключения
2017-08-31T11-58-30_1004N_00698_3560.inf	1004N	Скрининг на влияние связанного билирубина	Неполные данные по MDW (,,,,)
2017-08-31T13-37-24_1003N_00492_3571.inf	1003N	Скрининг на влияние связанного билирубина	Неполные данные по MDW (,,,,)

4.7. Тестовый случай (3.7): Скрининг на влияние несвязанного билирубина

Скрининг по параметру MDW на предмет интерференции, вызываемой несвязанным билирубином, проводился 31/07/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

Интерференция, вызываемая несвязанным билирубином при проведении теста на сепсис: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	20.10	19.21	0.892	1.00	Нет

При концентрации 20 мг/дл интерференции не наблюдалось.

4.8. Тестовый случай (3.8): Скрининг на влияние гемоглобина

Скрининг по параметру MDW на предмет интерференции, вызываемой гемоглобином, проводился 08/08/2017 г. и 09/08/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

Интерференция, вызываемая гемоглобином при проведении теста на сепсис: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

Параметр	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	19.72	18.70	1.023	1.00	Да

Интерференция наблюдалась при концентрации 200 мг/дл.

4.9. Тестовый случай (4.1): Титрование дозозависимого эффекта липемии после скрининга

Определение (титрование) дозозависимого эффекта липемии проводилось 08/08/2017 г. и 09/08/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

Интерференция при проведении теста на сепсис с титрованием эффекта липемии: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Уровень	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	31.25	18.03	17.54	0.484	1.00	Нет
MDW	62.5	17.97	17.54	0.429	1.00	Нет
MDW	125	18.65	17.54	1.109	1.00	Да
MDW	250	19.56	17.54	2.021	1.00	Да
MDW	500	20.04	17.54	2.496	1.00	Да
MDW	1000	20.53	17.54	2.990	1.00	Да

Самый низкий уровень концентрации липидов, на котором наблюдалась интерференция, составлял 125 мг/дл.

4.10. Тестовый случай (4.2): Титрование дозозависимого эффекта связанного билирубина после скрининга

Скрининг для этого вещества, описанный в Тестовом случае 3.6, дал смешанные результаты. Титрование дозозависимого эффекта проводится в случае, если вещество создает интерференцию. По причине того, что результаты скрининга не были четкими, титрование дозозависимого эффекта связанного билирубина не проводилась.

4.11. Тестовый случай (4.3): Титрование дозозависимого эффекта несвязанного билирубина после скрининга

Тестовый случай неприменим, поскольку в процессе скрининга интерференция на максимальном уровне в 20 мг/дл не наблюдалась.

4.12. Тестовый случай (4.4): Титрование дозозависимого эффекта гемоглобина после скрининга

Определение (титрование) дозозависимого эффекта гемоглобина проводилось 11/08/2017 г. Данные анализировались специалистами по биостатистике, которые получили следующие результаты:

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

Интерференция при проведении теста на сепсис с титрацией эффекта гемоглобина: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Уровень	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	3	17.06	17.35	-0.292	1.00	Нет
MDW	6	17.48	17.35	0.128	1.00	Нет
MDW	12	17.42	17.35	0.072	1.00	Нет
MDW	25	18.08	17.35	0.729	1.00	Нет
MDW	50	18.01	17.35	0.657	1.00	Нет
MDW	100	18.57	17.35	1.219	1.00	Да

Самый низкий уровень концентрации гемоглобина, на котором наблюдалась интерференция, составлял 100 мг/дл.

4.13. Подтверждение результатов для липемии

Подтверждение результатов для липемии проводилось 17/08/2017 г. на образцах, взятых у 5 здоровых доноров. Кровь у доноров, которые были младше 40 лет, бралась на голодный желудок. Результаты определения дозозависимого эффекта не подтвердились, поскольку данные показали интерференцию на уровнях 62.5 и 125 мг (подробное описание см. ниже).

Интерференция при проведении теста на сепсис с подтверждением эффекта липемии: чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Уровень	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	125	19.42	17.15	2.272	1.00	Да
MDW	62.5	18.31	17.15	1.161	1.00	Да

Для проведения стандартного теста на определение эффекта липемии использовался Интралипид 20% на основе соевого масла.

Исключения – Подтверждение результатов для липемии

Имя файла	Идентификатор пробы	Тестовый случай	Причина исключения
2017-08-17T14-27-18_D2NEAT_00322_2948.inf	D2NEAT	Подтверждение результатов для липемии	Неполные данные по MDW (.....)
2017-08-17T14-53-17_D3NEAT_00042_2978.inf	D3NEAT	Подтверждение результатов для липемии	Неполные данные по MDW (.....)
2017-08-17T14-54-09_D3NEAT_00042_2979.inf	D3NEAT	Подтверждение результатов для липемии	Неполные данные по MDW (.....)
2017-08-17T14-37-41_D2L62.5_00323_2960.inf	D2L62.5	Подтверждение результатов для липемии	Ошибка проточной кюветы (::::)

Стр. 11 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании Beckman Coulter.
 Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

Рассмотрение непоследовательности результатов, полученных в процессе тестирования, показало присутствие популяции артефактов на точечном графике рассеяния для дифференциации лейкоцитов, которая отсутствовала в пробе крови до добавления препарата и не обнаруживается в клинических образцах с естественно высоким уровнем липидов. В дополнение к этому, параметры лейкоцитарной формулы для всех проб, использовавшихся для проведения скрининга, были помечены R-флагами, означавшими «Событие высокой степени мутности».

В пробе с естественно высоким уровнем триглицеридов не было ни популяции артефактов, ни R-флагов (см. Рис. 1 – Чистая проба (без добавления препарата) и Рис. 2 – Проба с добавлением Интралипиде).

Рис. 1: Чистая проба

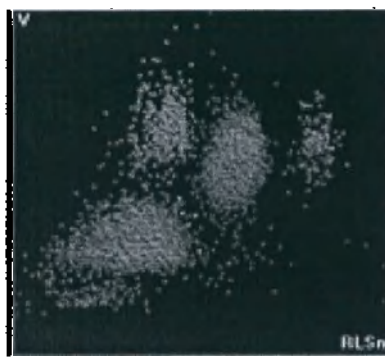
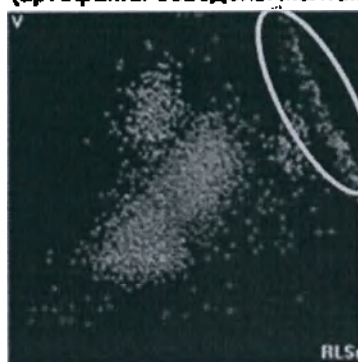


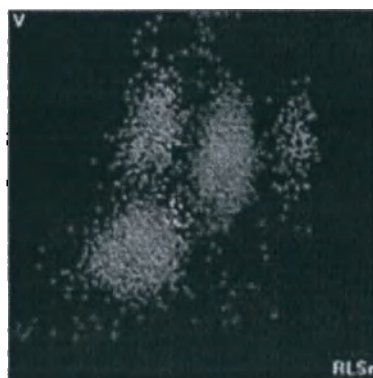
Рис. 2: Проба с добавлением Интралипиде

(артефакты обведены желтым)



В клиническом образце с уровнем триглицеридов в 949 мг/дл интерференции не наблюдалось (см. Рис. 3).

**Рис. 3: Чистый образец с естественно высоким уровнем триглицеридов
(артефакты и флаги отсутствуют)**



На основании наблюдений, заключающихся в отсутствии интерференции в клиническом образце с липемией (на что указывает высокий уровень триглицеридов), для того, чтобы выявить интерференцию, вызываемую

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

липемией в отношении параметра MDW, мы стали использовать клинические образцы.

Если липемия не создает интерференцию при измерении MDW, значения MDW для клинических образцов с липемией (при отсутствии сообщений о подозрении, сообщений системы или R-флагов в лейкоцитарной формуле) будут сравнимы со значениями для образцов без липемии.

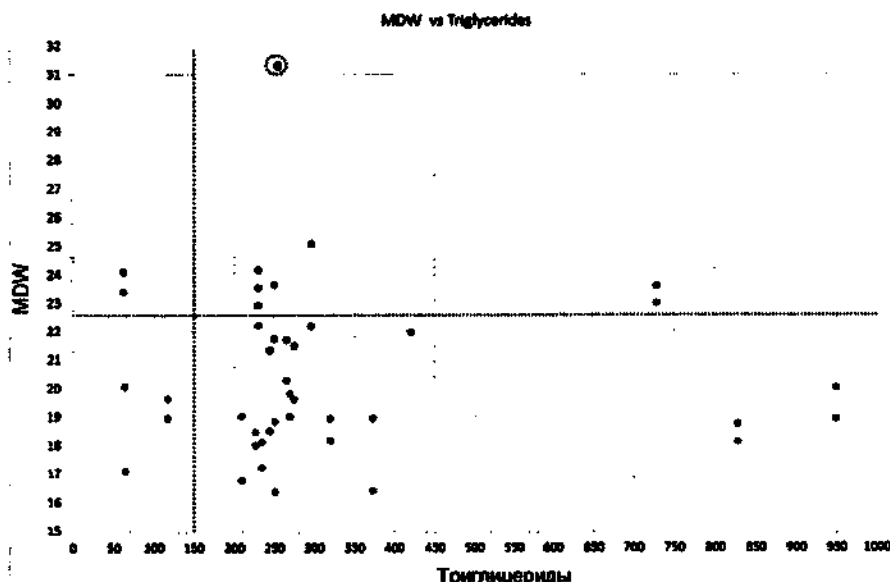
Для того, чтобы оценить эту гипотезу, мы брали клинические пробы крови на клинических площадках (в Больнице Джексон Мемориал).

В периоды с 21/09/17 г. по 28/09/17 г. и с 12/04/18 г. по 26/04/18 г. мы собрали всего 22 образца крови с липемией (по данным площадки) и без сообщений о подозрении^{1,2,6, 1.3.13}, сообщений системы^{1,2,6} или R-флагов^{2,6} в отношении лейкоцитарной формулы. В 20 из общего собранного нами количества образцов уровень триглицеридов был выше нормы согласно определению, данному в рамках Национальной образовательной программы по холестерину (т.е. > 150 мг/дл).

При условии достаточного объема образца, для определения параметра MDW каждый образец анализировался дважды на приборе DxH 800. Информация о липидном профиле пациентов предоставлялась клинической лабораторией (Больницы Джексон Мемориал), из которой мы получали образцы.

На приведенном ниже графике показана взаимосвязь между исследуемым параметром MDW и уровнем триглицеридов.

Вертикальная линия представляет верхний предел нормального диапазона для триглицеридов (15 мг/дл). Горизонтальная линия является верхним 95% ДИ верхнего предела MDW, определенного в ходе исследований с определением нормального диапазона значений.

Рис. 4: Зависимость MDW от уровня триглицеридов


Данные показывают, что, независимо от уровня триглицеридов, для большинства образцов полученные значения MDW были ниже верхнего предела нормального диапазона значений MDW, что указывает на отсутствие интерференции со стороны триглицеридов при измерении MDW.

Одиннадцать полученных значений MDW (обе реплики 4-х образцов и 1 реплика 3-х образцов) были выше верхнего предела. Эти образцы, использовавшиеся в нашем исследовании, были «отработанными» образцами, полученными из клинической лаборатории. Для того, чтобы гарантировать полноту процесса проведенной клинической работы, все образцы, использовавшиеся в нашем исследовании, анализировались по истечении 8 часов после их взятия.

Хорошо известно то, что значение MDW повышается с увеличением возраста образца^{1,3,14}. Учитывая этот факт, все полученные значения MDW, которые превышали порог нормального диапазона, скорее всего, можно отнести на счет эффектов старения образцов, а не на счет интерференции со стороны липидов. Исключением здесь являются только два повышенных значения MDW для одного образца, которые обведены на Рис. 4 (график «Зависимость MDW от уровня триглицеридов»), приведенном выше.

4.14. Подтверждение результатов для гемоглобина

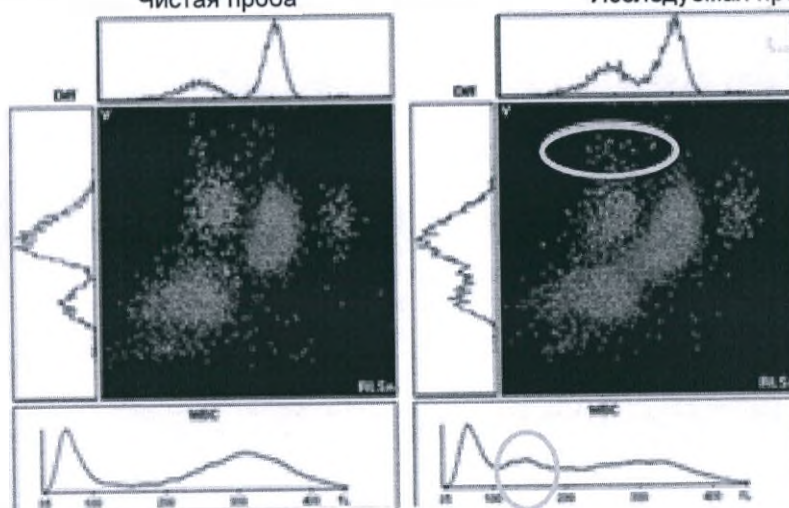
Подтверждение результатов для гемоглобина проводилось 18/08/2017 г. на образцах, взятых у 5 здоровых доноров. Результаты определения дозозависимого эффекта показали отсутствие интерференции на уровнях 50 и 100 мг (подробное описание см. ниже).

Интерференция при проведении теста на сепсис с подтверждением эффекта гемоглобина:
чистая проба (контроль) против пробы с добавлением липидов (исследуемая проба)

Параметр	Уровень	Исследуемая проба	Чистая проба	Исследуемая - Чистая	Допустимые пределы (±)	Интерференция
MDW	50	19.41	18.92	0.488	1.00	Нет
MDW	100	19.77	18.92	0.845	1.00	Нет

По-видимому, артефакт в области моноцитов на точечном графике рассеяния для дифференциации лейкоцитов и на трехчастной гистограмме присутствовал в пробах всех доноров (см. Рис. 5 – Сравнение: исследуемая проба против чистой пробы).

Рис. 5 - Сравнение: исследуемая проба против чистой пробы
Чистая проба Исследуемая проба



Мы симулировали интерференцию со стороны гемоглобина с использованием лиофилизированного субстрата гемоглобина человека. Собранные нами данные не позволяют установить, вызвана ли такая непоследовательность в интерферирующем эффекте на MDW гемоглобином или использовавшимся материалом.

Мы повторили тестирование, пытаясь определить, влиял ли на MDW свободный гемоглобин, или же наблюдавшийся эффект можно отнести на счет артефакта, вызванного использовавшимся материалом.

При повторном тестировании мы получали гемоглобин из аликвоты каждого исследуемого образца. Таким образом, в образец, тестируемый на предмет интерференции, вызываемой гемоглобином, можно было добавить собственный «родной» гемоглобин, что исключало любое потенциальное влияние артефакта и обеспечивало более точную симуляцию процесса гемолиза, который проходит *in vivo*. Мы получали свободный гемоглобин, замораживая аликвоту пробы и собирая супернатант, содержащий свободный гемоглобин.

При подготовке проб для тестирования мы использовали собственный свободный гемоглобин донора (вместо лиофилизированного субстрата гемоглобина).



Документ:

Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ

Документ №: Ред.:

PN C19162 AB

Значения гемоглобина для каждого исследуемого образца и референсного образца сравнивались и использовались для определения количества свободного гемоглобина, добавленного в каждый образец. Свободный гемоглобин добавлялся в пробы в дозировке от 3.56 г/дл до 4.33 г/дл (в среднем, 3.99 г/дл).

Результаты тестирования с использованием естественного гемолизата приведены ниже. Средняя разница в значениях MDW в исследуемых и референсных образцах находится в установленных пределах ± 1.0 .

В этом случае мы не нашли вышеупомянутого артефакта, замеченного в некоторых пробах в области моноцитов на точечном графике рассеяния для дифференциации лейкоцитов и на трехчастной гистограмме при тестировании с использованием лиофилизированного субстрата гемоглобина.

Донор	MDW в исследуемом образце	MDW в референсном образце	Разница
1	21.341	22.226	-0.885
2	23.732	21.751	1.981
3	20.953	22.200	-1.247
4	19.395	22.853	-3.458
5	20.243	20.357	-0.114
Среднее	21.133	21.877	-0.745

Исключения: естественный гемолиз

Имя файла	Идентификатор пробы	Тестовый случай	Причина исключения
2017-10-12T15-11-15 D8NH 02042 5294.inf	D8NH	Гемолиз (родной гемоглобин)	Неполные данные по MDW (.....)
2017-10-12T15-12-03 D8NH 02042 5295.inf	D8NH	Гемолиз (родной гемоглобин)	Неполные данные по MDW (.....)
2017-10-12T15-12-46 D8NH 02042 5296.inf	D8NH	Гемолиз (родной гемоглобин)	Неполные данные по MDW (.....)
2017-10-12T15-13-28 D8NH 02042 5297.inf	D8NH	Гемолиз (родной гемоглобин)	Неполные данные по MDW (.....)

5. Вывод**5.1. Интерференция****5.1.1. Липемия****5.1.1.1. Дискуссия**

Первоначальный скрининг на предмет интерференции, вызываемой липемией, показал значительную интерференцию в отношении параметра MDW при максимальной концентрации липидов 1000

Стр. 16 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании Beckman Coulter.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

мг/дл. Результаты титрования, проводившейся после скрининга, были положительными при концентрации 125 мг/дл, однако при подтверждении результаты были положительными уже при концентрации 62.5 мг/дл и, таким образом, не подтвердили исходные результаты. У всех доноров, возраст которых не превышал 40 лет, кровь бралась на голодный желудок. Для проведения тестирования на предмет обнаружения интерференции, вызываемой липемией, традиционно используется 20%-ный раствор жиров на основе соевого масла. При использовании этого материала в верхнем правом углу гистограммы для дифференцировки лейкоцитов отмечался артефакт, который отсутствовал в гистограммах неразбавленных чистых образцов. Кроме того, этого артефакта не было и на гистограммах клинических проб с естественно повышенным уровнем триглицеридов. Для того, чтобы определить, влияет ли артефакт, вызванный добавлением в пробу препарата Интралипид, на значение MDW, мы провели оценку образцов с повышенным уровнем триглицеридов, взятых в больничных условиях.

Значения MDW для большинства образцов с нормальной гематологией и высоким уровнем триглицеридов были в пределах ожидаемого нормального диапазона значений MDW.

5.1.1.2. Вывод

Липиды (триглицериды) в максимальной концентрации 949 мг/дл не вызывают интерференцию в процессе изменения параметра MDW.

5.1.2. Связанный билирубин

5.1.2.1. Дискуссия

Результаты первоначального скрининга, проводившегося в рамках оценки проб, взятых у 5 здоровых доноров, показали интерференцию при уровне в 40 мг/дл, при этом результат 1.146 превышал критерий приемлемости ± 1 .

Разница в полученных средних значениях была близка к критерию приемлемости и не совпадала с результатами ранее проведенных тестов. Данные были пересмотрены, и такое расхождение было отнесено на счет вариации от пробы к пробе и изменчивости параметров в процессе тестирования. Для того, чтобы уменьшить эту изменчивость показателей, мы дополнительно проанализировали десять образцов с концентрацией 40 мг/дл. Эти дополнительные десять образцов не показали интерференции и соответствовали критериям приемлемости.

5.1.2.2. Вывод

Связанный билирубин в максимальной концентрации 40 мг/дл не создает интерференцию в процессе определения параметра MDW.

5.1.3. Несвязанный билирубин

5.1.3.1. Дискуссия

Стр. 17 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании Beckman Coulter.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

Скрининг на влияние несвязанного билирубина не выявил интерференцию в процессе определения параметра MDW при максимальной концентрации несвязанного билирубина в 20 мг/дл.

5.1.3.2. Вывод

Параметр несвязанный билирубин в максимальной концентрации 20 мг/дл не создает интерференцию в процессе определения MDW.

5.1.4. Гемоглобин

5.1.4.1. Дискуссия

Первоначальный скрининг на влияние гемоглобина показал интерференцию в процессе определения MDW при максимальной концентрации 200 мг/дл.

Результаты титрования, проводившейся после скрининга, были положительными при концентрации 100 мг/дл. Однако в процессе подтверждения результаты при концентрации гемоглобина 100 мг/дл были отрицательными и, таким образом, не подтвердили исходные результаты.

Для тестирования на предмет выявления интерференции, вызываемой гемоглобином, использовался лиофилизированный субстрат гемоглобина человека. При использовании этого материала на точечном графике рассеяния для дифференциации лейкоцитов и на трехчастной гистограмме был обнаружен артефакт, который отсутствовал на графиках и гистограмме нативных образцов без добавления препаратов. По-видимому, проявление этого эффекта зависит от конкретного образца.

Для того, чтобы определить, были ли этот артефакт и влияние на MDW вызваны добавлением в образец лиофилизированного материала, мы провели повторный скрининг с использованием гомологичного гемоглобина, полученного из индивидуальных проб, использовавшихся для проведения тестов. При использовании собственного свободного гемоглобина пациента, который и присутствует в клинических пробах, мы не наблюдали интерференции при уровне гемоглобина в диапазоне от 3.56 до 4.33 г/дл.

5.1.4.2. Вывод

Свободный гемоглобин в концентрации < 4.33 г/дл не создает интерференции в процессе определения параметра MDW.

5.2. Краткие итоги по интерференции

Интерферирующее вещество	Уровень интерферирующего вещества	Диапазон нормальных значений	Вывод
Триглицериды	<949 мг/дл	<150 мг/дл	Интерференция для

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

			MDW отсутствует
Связанный билирубин	<40 мг/дл	< 0.3 мг/дл	Интерференция для MDW отсутствует
Несвязанный билирубин	<20 мг/дл	от 0.2 до 1.2 мг/дл	Интерференция для MDW отсутствует
Гемоглобин	<4.33 г/дл	5.0 мг/дл <0.005 г/дл	Интерференция для MDW отсутствует

6. Приложение

отсутствует

7. Краткая информация об изменениях, внесенных в документ

Уровень изменений	Дата	Автор	Описание изменения
AA	09/03/18	Линн Домак	Первоначальный выпуск
AB	Дальнейшая информация доступна в рамках управления данными о продукции компании <i>Coulter</i>	Эрик Грейс	Общие изменения: Для повышения ясности/удобства чтения, в разные разделы документа было внесено множество изменений. 1.2 Обновлено определения 1.3 Обновлено ссылки 1.4 Уточнена версия программного обеспечения тестов 4.0 – Различные изменения: - Добавлена таблица с перечнем исключенных проб для всех тестовых случаев; - Введен диапазон нормальных значений MDW как база для сравнения тестовых случаев с чистыми образцами липемии, добавлены новые результаты по анализу проб с липемией; - Добавлены различные цифры, подтверждающие или уточняющие результаты тестовых случаев с пробами с липемией или гемоглобином; - В учетную карту CPSM добавлен файл Excel с данными по тестированию под названием «Приложение к PN C19162 Ред. AB.xlsx».

Стр. 19 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
 Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

 BECKMAN COULTER	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
--	--	--

Стр. 20 из 21

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0084 Ред. 1.2

	Документ: Отчет по определению характеристик прибора Phoenix в отношении интерферирующих веществ	Документ №: Ред.: PN C19162 AB
---	--	--

8. Утверждение документа

Имя печатными буквами	Подпись	Функция в процессе утверждения документа
Эрик Грейс	CPDM Утвержден	Разработка
Мильтон Своби	CPDM Утвержден	Разработка – Системы
Лурдес Виллануэва	CPDM Утвержден	Контроль качества – Разработка новых продуктов
Линн Домак	CPDM Утвержден	Разработка – Проверка эффективности систем
Паскаль Гильо	CPDM Утвержден	Нормативно-правовое регулирование

Распространение:
CPDM



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. AA

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА

СВОДНЫЙ ОТЧЕТ О ТЕСТИРОВАНИИ РЕФЕРЕНСНОГО ИНТЕРВАЛА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ ДЛЯ ПАРАМЕТРА SEPSIS НА DxH 800

НАИМЕНОВАНИЕ ПРОЕКТА

SEPSIS

НОМЕР ПРОЕКТА

CA9353

НОМЕР ОТЧЕТА В CPDM

C07354

НОМЕР ДОКУМЕНТА В АРХИВЕ ПРОЕКТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

2.7.4

РЕДАКЦИЯ

AA

СПОНСОР

**BECKMAN COULTER, INC.
11800 SW 147TH AVE
MIAMI, FL 33196**

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ

Настоящий документ содержит информацию, являющуюся служебной или конфиденциальной, которая не должна разглашаться, за исключением случаев, когда раскрытие такой информации требуется законодательством или нормативно-правовыми актами страны или штата. Информация в настоящем документе и результаты исследования могут быть раскрыты только лицам, участвующим в исследовании, которым необходима такая информация, но данные лица должны быть проинструктированы не раскрывать в дальнейшем эту информацию другим лицам. Эти ограничения распространения информации равным образом применяются ко всей будущей предоставленной информации и будущим результатам исследования.

Страница 1 из 36

Beckman Coulter, Inc. Конфиденциально
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	6
2 ВВЕДЕНИЕ	10
2.1 Исходная информация и обоснование исследования	10
2.2 Цель исследования.....	10
2.3 Описание исследуемого изделия	10
2.4 Целевое применение.....	10
2.5 Требования к исследовательским центрам	11
2.5.1 Участвующие исследовательские центры	12
2.6 Продолжительность исследования	13
Таблица 1: Даты тестирования для каждого исследовательского центра	13
3 ЦЕЛИ.....	13
3.1 Цели исследования	13
3.2 Критерии результата исследования.....	13
3.3 Критерии приемлемости.....	13
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	13
4 НАБОР В ИССЛЕДОВАНИЕ И ВЫХОД ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ	14
4.1 Критерии включения субъектов	14
4.2 Критерии невключения субъектов	14
4.2.1 Невключение образца до анализа/невключение субъекта до набора в исследование.....	15
Критерии невключения после набора в исследование	16
4.3 IRB/IEC и требования к информированному согласию	16
4.3.1 Институциональный наблюдательный совет/Независимый комитет по вопросам этики	17
4.3.2 Процесс получения информированного согласия	17
4.4 Выбытие субъектов из исследования	17
5 ВАЛИДИРОВАННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ.....	17
5.1 Калибровка	17
5.2 Анализ в целях контроля качества	18
5.3 Критерии приемлемости контроля качества	18
5.4 Обращение и хранение реагента/изделия.....	19
5.5 Обращение и хранение образца.....	19

 BECKMAN COULTER	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. AA
--	---	--------------------------------------

6	БЛОК-СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ	20
7	ИССЛЕДУЕМОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	20
7.1	Требования к образцу	20
7.2	Сравнительный метод	21
7.3	Метод исследования	21
7.4	Материалы для исследования	21
8	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И НЕДОСТАТКИ ИЗДЕЛИЯ	22
9	КАЧЕСТВО ДАННЫХ	22
9.1	Обеспечение качества данных	22
9.2	Исключение субъектов	22
9.3	Отклонения от протокола/Изменения/Наблюдения	25
10	СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	26
10.1	Сводные демографические характеристики	27
10.2	Однородность данных	28
10.3	Анализ данных	28
11	ОБСУЖДЕНИЕ	31
11.1	Результаты исследования	31
11.2	Обратная связь от клиентов	33
12	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	33
13	РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ХРАНЕНИЕ ОТЧЕТА	33
14	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	34
15	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИМЕЮЩИЕСЯ ДОКУМЕНТЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ	35
16	Краткое описание изменений содержимого	36
17	Утверждение и согласование содержимого	36



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ПОНЯТИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
BA	Базофил
BEC	Beckman Coulter, Inc.
C	Режим CBC
CBC	Общий клинический анализ крови
CD	Общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоформулы
CLSI	Институт клинико-лабораторных стандартов
CQA	Данные по клеточной популяции
CRF	Индивидуальная регистрационная карта
CV	Коэффициент вариации
Diff	Лейкоформула
ED	Отделение неотложной помощи
EDC	Система электронной регистрации данных
EO	Эозинофил
FDA	Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов
HB	Добросовестный посредник: группа лиц или лицо, кроме члена исследовательской группы, которые играют незаслепленную роль в исследовании, которая защищает связь между материалами и/или данными и данными субъектов
HB #1	Добросовестный посредник № 1: Выполняет деидентификацию образцов и составляет основной журнал набора субъектов
HCT	Гематокрит
HGB	Гемоглобин
HUMC	Медицинский центр при университете Хакенсак
IFU	Инструкции по применению
IRB	Институциональный наблюдательный совет
IUH	Больница при индианском университете
IUO	Только для использования в исследованиях
LIDMA	Приложение для сбора данных из лабораторной информационной системы
LY	Лимфоцит
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV	Средний объем эритроцитов

Страница 4 из 36

Beckman Coulter, Inc. Конфиденциально
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

MDW	Ширина распределения моноцитов. Определяется как одно стандартное отклонение от среднего объема популяции моноцитов (MPV)
MO	Моноциты
MPV	Среднее содержание тромбоцитов
MR	Медицинские карты
NE	Нейтрофилы
OSU	Государственный университет Огайо
PHI	Охраняемая медицинская информация
PI	Главный исследователь
PLT	Тромбоцит
RBC	Красная кровяная клетка
RDW	Ширина распределения эритроцитов
RDWSD	Ширина распределения эритроцитов – Стандартное отклонение
Сепсис	Клинический синдром в результате неуправляемой воспалительной реакции на инфекцию (SIRS + инфекция)
S/W	Программное обеспечение
SAR	Отчет о реакциях системы
TSR	Сводный отчет о тестировании
UPMC	Медицинский центр при Питтсбургском университете
WBC	Белые кровяные клетки
WIRB	Европейский IRB: Независимый анализ защиты прав и благополучия человеческих субъектов за счет использования глубокого регуляторного опыта для поддержки разработки протоколов исследования и документации

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. AA
---	---	--------------------------------------

1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Полное название	Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800
Короткое название	Взрослый референсный интервал
Номер протокола	PN C07354 Ред. AA
Спонсор исследования	BECKMAN COULTER, INC. 11800 SW 147TH AVE MIAMI FL 33196
Цель исследования	Оценка референсного интервала MDW для клинически здоровых взрослых мужчин и женщин на гематологическом анализаторе DxH 800 с использованием программного обеспечения только для использования в исследовании
Исследовательские материалы/Изделия	- Данные по популяции клеток (CPD) Beckman Coulter DxH 800, ширина распределения моноцитов (MDW) - Исследовательское программное обеспечение (IUO) DxH 800, которое позволяет получать значение MDW для представления отчетов и проверок качества измерения - Контроли IUO клеточный контроль 6C Plus и Latron CP-X предоставлены наряду с черновиками инструкций по применению
Цели исследования	Оценка референсного интервала MDW для клинически здоровых взрослых мужчин и женщин на гематологическом анализаторе DxH 800 с использованием программного обеспечения только для использования в исследовании
Дизайн исследования	Выполнена оценка референсного интервала для взрослых мужчин и женщин с использованием прямого метода отбора образцов, как указано в CLSI EP28-A3c. Популяция состояла из взрослых субъектов без известных гематологических заболеваний из минимум трех (3) географических регионов
Критерии включения	- Взрослые субъекты в возрастном диапазоне 18 – 89 лет - Все расы и этнические принадлежности - Образцы клинически здоровых субъектов. Здоровые субъекты определялись при помощи вопросника или образцов, включенных в программу скрининга состояния здоровья и благополучия. Здоровые субъекты имели нормальное значение WBC и лейкоформулу (МО#, МО%) на коммерческом гематологическом анализаторе



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

Критерии невключения	<i>Исключение образца до анализа/Исключение субъекта до регистрации</i> • Образцы и/или отработанные образцы, визуально гемолизированные • Образцы и/или отработанные образцы, визуально свернувшиеся • Образцы с недостаточным объемом для выполнения тестов в соответствии с протоколом • Образцы, хранившиеся при температурах замораживания • Отработанные образцы от субъектов с гематологическими патологиями (например, лимфома, множественная миелома, острая и хроническая лейкемия, миелодиспластический синдром и апластическая анемия) и субъекты, получавшие такое лечение, как химиотерапия • Субъекты с иммуносупрессией, вызванной инфекциями, передающимися через кровь, а именно ВИЧ, гепатит В и гепатит С • Образцы беременных или кормящих женщин • Образцы субъектов с гемофилией или другими нарушениями свертываемости крови, помимо фактора V и болезни фон Виллебранда (VWD) • Образцы субъектов, принимающих разжижающие кровь препараты/антикоагулянты • Образцы субъектов, принимающих в данный момент антибиотики • Образцы субъектов, которым недавно выполнена хирургическая операция (7 дней) <i>Исключения после набора в исследование</i> • Все образцы, имеющие значения CBC с лейкоформулой (не MDW) за пределами опубликованного референсного диапазона или за пределами соответствующего лабораторного референсного диапазона на основе данных гематологического анализатора DxH 800 ➢ Значения WBC, MO# и MO% за пределами нормального референсного диапазона и флаги прибора (бласты MO, бласты NE, бласты LY,
---------------------------------	--



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

	сдвиг влево, незрелые гранулоциты) • Субъекты, набранные в исследование, но не соответствующие критериям включения • Возраст образца > 2 часов с момента забора для повторного тестирования • Флаги прибора, включая флаги снятия и анализа для MDW В этих случаях, если второй протестированный повтор не обнаружил сообщений об ошибке, необходимо заменить ➢ Нечисловые значения MDW, например, помимо прочего, «.....» и «:.....» ➢ Системные сообщения, а именно, помимо прочего, с флагами «R» и «P» • Образцы, обращение с которыми не соответствует инструкциям в протоколе (например, хранение при температурах замораживания, задержка повторного тестирования с момента забора) • Неправильная идентификация образца • Неуспешный ежедневный контроль качества, делающий недействительными все анализы с момента несоответствия прибора требованиям к контролю качества • Неисправность прибора, которая делает недействительными все анализы до тех пор, пока обслуживание прибора не зарегистрировано документально
Целевая популяция/ Размер выборки	Минимум 120 клинически здоровых, гематологически нормальных взрослых доноров (50 % мужчины и 50 % женщины) в возрасте 18-89 лет, соответствующих критериям включения
Требования к исследовательским центрам	Доноры собраны и объединены из трех (3) мест, находящихся в регионах, которые входят в целевой рынок изделия, и демографически (возраст, раса, этническая принадлежность и пол) идентичны целевой популяции применения в соответствии с CLSI EP28-A3c
Продолжительность исследования	IUH: 25 апреля 2017 года – 31 мая 2017 года CQA: 12 июня 2017 года – 26 июля 2017 года OSU: 20 марта 2018 года – 22 марта 2018 года



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. AA

Статистические методы	Непараметрический подход, предложенный в CLSI EP28-A3c, использовался для расчета нижнего и верхнего пределов референсного интервала с использованием 95 % степени доверительности. 90 % доверительные интервалы для нижней и верхней границ референсных пределов рассчитаны для исследовательских центров в совокупности. Для анализа данных использовалось статистическое программное обеспечение SAS
Результаты исследования	95 % референсный интервал для MDW на системе DxH800 среди всех участвующих исследовательских центров находился в диапазоне от 13,98 до 21,28.
Выводы по результатам исследования	Установлен референсный интервал для здоровых взрослых. Данные для исследования референсного интервала не требовались для выпуска OUS, поскольку верхний нормальный предел MDW не будет использоваться для принятия решения относительно сепсиса.

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. AA
---	---	--------------------------------------

2 ВВЕДЕНИЕ

2.1 Исходная информация и обоснование исследования

Несколько исследований свидетельствуют о том, что параметры данных по популяции клеток (CPD) могут быть полезны для раннего обнаружения пациентов с развившимся или развивающимся сепсисом ¹⁻⁸. Исследование экономической целесообразности, выполненное в январе 2015 года, продемонстрировало, что ширина распределения моноцитов по объему (MDW) обладает чувствительностью и специфичностью для раннего обнаружения пациентов с развившимся или развивающимся сепсисом в популяции ED⁹. Общая цель исследования заключалась в определении взрослого референсного интервала MDW на системе DxH 800 с использованием программного обеспечения только для использования в исследовании.

2.2 Цель исследования

Цель настоящего исследования заключалась в оценке нормального референсного интервала MDW для клинически здоровых взрослых мужчин и женщин.

2.3 Описание исследуемого изделия

Ширина распределения моноцитов (MDW) представляет собой параметр приложения Sepsis на Beckman Coulter DxH 800.

Гематологический анализатор DxH 800 использует исследовательское программное обеспечение (IUO), которое делает возможным представление MDW. Контроли IUO (клеточный контроль 6C Plus и Latron CP-X) предоставлены наряду с черновика инструкций по применению.

Также постоянно соблюдались инструкции всех других реагентов DxH 800 и изделий для IVD, а также маркировка в инструкциях по применению и во вкладышах в упаковку.

2.4 Целевое применение

Анализатор UniCel® DxH 800 представляет собой количественный многопараметрический автоматизированный гематологический анализатор для диагностики *in vitro* в рамках скрининга популяций пациентов в клинических лабораториях.

Анализатор UniCel® DxH 800 идентифицирует и количественно оценивает параметры, указанные ниже, в отношении следующих типов образцов:

- Цельная кровь (венозная и капиллярная)

**BECKMAN
Coulter**

Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

- WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW-SD, PLT, MPV, NE%, NE#, LY%, LY#, MO%, MO#, EO%, EO#, BA%, BA#, NRBC%, NRBC#, RET%, RET#, MRV, IRF
- Предварительно разведенная цельная кровь (венозная и капиллярная)
- WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW-SD, PLT, MPV
- Биологические жидкости (спинномозговая, сывороточная и синовиальная)
- TNC и RBC

Анализатор UniCel DxH 800, использующий измерение MDW, предназначен для использования в отношении взрослых пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, где был запрошен CBC/лейкоформула, в целях раннего обнаружения пациентов с развившимся или развивающимся сепсисом. Наряду с другими лабораторными результатами и клиническими обследованиями, он обеспечивает количественную оценку сепсиса на основе венозных образцов цельной крови.

2.5 Требования к исследовательским центрам

Использовались три исследовательских центра для определения нормального референсного интервала для клинически здоровых взрослых мужчин и женщин. Внешний поставщик BioCollections Worldwide, Inc. привлекался для сбора образцов для оценки референсного интервала, которые анализировались на тестовом приборе, расположенном в государственном университете Огайо (OSU).

Мы могли использовать с большей эффективностью нормальные образцы, полученные от больницы при университете Индианы (IUH), собранные для клинического исследования Raven 520, для выполнения исследования целевой популяции, поскольку анализатор DxH 800 использовался в качестве компаратора для исследования¹³. Все файлы прибора из IUH, включая контроль качества, были воспроизведены с использованием алгоритма версии 3.8.0.184 для генерации значений LDW (только контроль качества) и MDW. См. *Результаты воспроизведения контролей 6C Sepsis в IUH для нормальных диапазонов.xlsx*, *Sepsis IUH Latron LN 103154920.xlsx* и *Результаты воспроизведения Arun Нормальный диапазон IUH.xlsx*, приложенные к справочной карточке в CPDM.

Кроме того, CQA, внутренний исследовательский центр BEC, использовался для сбора образцов для оценки референсного интервала. Здоровые субъекты определялись при помощи вопросника или образцов, включенных в программы скрининга состояния здоровья и благополучия.

Квалифицированы следующие исследовательские центры:

1. Государственный университет Огайо (OSU)
2. Больница при университете Индианы (IUH)
3. Клиническое обеспечение качества (CQA) – Внутренний исследовательский центр BEC

 BECKMAN COULTER	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
--	---	--------------------------------------

Выбор исследовательских центров основан на нескольких факторах, включая, помимо прочего, гематологическую лабораторию и логистику клинических исследований, доступность образцов, доступность программы оценки благополучия и программы сбора крови здоровых доноров, демографические характеристики, опыт исследовательского центра в отношении выполнения клинических исследований и опыт работы с гематологическими системами BEC DxH 800.

2.5.1 Участвующие исследовательские центры

Медицинский центр при государственном университете Огайо (OSU)	
Главный исследователь и арбитр А:	Эллиот Крузер, доктор медицины
Арбитр В:	Винсент Эсгуерра, доктор медицины
Лабораторный персонал:	Марк Джулиан Миад Фартун
Координатор добросовестных посредников:	Майкл Хилл
НВ № 1:	Сабахаттин Бисер Саяк Бхаттачаря
Серийный номер прибора:	AZ46685
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [воспроизведенная 3.8.0.184]*
Beckman Coulter Miami – Клиническое обеспечение качества (CQA)	
Главный исследователь:	Марица Лаверния
Лабораторный персонал:	Маргарита Перез
Серийный номер прибора:	RBA05014
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [воспроизведенная 3.8.0.184]*
Больница при индианском университете (IUN) (См. Исследование взрослого референсного интервала DxH 520 PN C00185)	
Главный исследователь:	Магдалена Кзадер
Соисследователь:	Лин Вонг
Координатор:	Сью Гисаман
Лабораторный персонал:	Карма Фриман Дебора Марлотт
Серийный номер прибора:	AV42794

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Версия программного обеспечения:	3.2.0 [воспроизведенная 3.8.0.184]*
* Все файлы прибора из IUN, включая контроль качества, воспроизведены с использованием алгоритма версии 3.8.0.184 для генерации значений LDW (только контроль качества) и MDW и идентификации файлов с неполным лизисом.	

2.6 Продолжительность исследования

Таблица 1: Даты тестирования для каждого исследовательского центра

Исследовательский центр	Продолжительность исследования (сбора данных)
OSU	20 марта – 22 марта 2018 года
CQA	12 июня – 26 июля 2017 года
IUN	25 апреля – 31 мая 2017 года

3 ЦЕЛИ

3.1 Цели исследования

Цель настоящего исследования заключалась в оценке нормального референсного интервала MDW для клинически здоровых взрослых мужчин и женщин.

3.2 Критерии результата исследования

Целевая выборка исследования заключалась в 120 гематологически нормальных взрослых донорах (50 % мужчины и 50 % женщины) для определения нормального референсного интервала MDW.

3.3 Критерии приемлемости

Неприменимо.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- Собраны образцы цельной крови клинически здоровых субъектов и проанализированы на коммерческом гематологическом анализаторе. Здоровые субъекты определялись при помощи вопросника и образцов, включенных в программы скрининга состояния здоровья и благополучия, имели нормальные значения WBC и лейкоформулы (МО#, МО%). Результаты

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. AA
---	---	--------------------------------------

анализа затем воспроизводились на DxH 800 с использованием программного обеспечения v3.8.0.184

- Нормальный референсный интервал определялся в соответствии с CLSI EP28-A3c Определение, установление и верификация референсных интервалов в клинической лаборатории; Утвержденное руководство, (10/2010)
- Для тестирования требовалось как минимум 40 образцов на каждый исследовательский центр, при этом 50 % образцов должны принадлежать мужчинам, а 50 % женщинам

Сводное описание протестированных случаев для каждого исследовательского центра представлено в Таблица 2

Таблица 2: Обзор исследования

Тестовый случай	Исследовательские центры		
	CQA	IUN	OSU
Нормальный референсный интервал	40 нормальных образцов	40 нормальных образцов	40 нормальных образцов

4 ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ И ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Критерии включения субъектов

Чтобы быть пригодным для включения в настоящее исследование, субъект должен соответствовать всем следующим критериям включения:

- Образцы взрослых субъектов в возрасте 18 – 89 лет
- Все расы и этнические принадлежности
- Образцы клинически здоровых субъектов. Здоровые субъекты определялись при помощи вопросника и образцов, включенных в программы скрининга состояния здоровья и благополучия. Здоровые субъекты имели нормальные значения WBC и лейкоформулы (МО# и МО%) на коммерческом гематологическом анализаторе

4.2 Критерии невключения субъектов

Критерии невключения делятся на две широкие категории, которые описаны ниже:

- Критерии невключения образца до анализа/субъекта до набора в исследование включают такие категории, как объем образца, время теста, которые ведут к невключению образца до набора в исследование или к

 BECKMAN COULTER	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
--	---	--------------------------------------

исключению из исследования до анализа данных, вследствие чего они не входят в общее первоначальное число образцов.

- Критерии исключения после набора в исследование включают категории, которые ведут к исключению субъекта или образца в связи с ошибками прибора (как указано ниже) и несоответствием субъектов, которые были набраны, критериям включения. Эти исключения не входят в анализ данных, но отражены в общем первоначальном количестве набранных субъектов/образцов.

4.2.1 Невключение образца до анализа/невключение субъекта до регистрации в исследование

Субъекты, соответствующие любому из следующих критериев, не принимали участие в настоящем исследовании:

- Образцы и/или отработанные образцы, визуально гемолизированные
- Образцы и/или отработанные образцы, визуально свернувшиеся
- Образцы с недостаточным объемом для выполнения тестов в соответствии с протоколом
- Образцы, хранившиеся при температурах замораживания
- Отработанные образцы от субъектов с гематологическими патологиями (например, лимфома, множественная миелома, острая и хроническая лейкопения, миелодиспластический синдром и апластическая анемия) и субъекты, получавшие такое лечение, как химиотерапия
- Субъекты с иммуносупрессией, вызванной инфекциями, передающимися через кровь, а именно ВИЧ, гепатит В и гепатит С
- Образцы беременных или кормящих женщин
- Образцы субъектов с гемофилией или другими нарушениями свертываемости крови, помимо фактора V и болезни фон Виллебранда (VWD)
- Образцы субъектов, принимающих разжижающие кровь препараты/антикоагулянты
- Образцы субъектов, принимающих в данный момент антибиотики
- Образцы субъектов, которым недавно выполнена хирургическая операция (7 дней)

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Критерии невключения после набора в исследование

- Все образцы, имеющие значения CBC с лейкоформулой (не MDW) за пределами опубликованного референсного диапазона или за пределами соответствующего лабораторного референсного диапазона на основе данных гематологического анализатора DxH 800
 - Значения WBC, MO# и MO% за пределами нормального референсного диапазона и флаги прибора (бласты MO, бласты NE, бласты LY, сдвиг влево, незрелые гранулоциты)
- Субъекты, набранные в исследование, но не соответствующие критериям включения
- Возраст образца > 2 часов с момента забора для повторного тестирования
- Флаги прибора, включая флаги снятия и анализа для MDW В этих случаях, если второй протестированный повтор не обнаружил сообщений об ошибке, необходимо заменить
 - Нечисловые значения MDW, например, помимо прочего, «.....» и «:.....»
 - Системные сообщения, а именно, помимо прочего, с флагами «R» и «P»
- Образцы, обращение с которыми не соответствует инструкциям в протоколе (например, хранение при температурах замораживания, задержка повторного тестирования с момента забора)
- Неправильная идентификация образца
- Неуспешный ежедневный контроль качества, делающий недействительными все анализы с момента несоответствия прибора требованиям к контролю качества
- Неисправность прибора, которая делает недействительными все анализы до тех пор, пока обслуживание прибора не зарегистрировано документально

4.3 IRB/IEC и требования к информированному согласию

Каждый участвующий исследователь согласился провести исследование в полном соответствии с принципами, указанными в отчете Белмонт: Этические принципы и руководства для защиты человеческих субъектов в исследовании, как указано Национальной комиссией США по защите человеческих субъектов в биомедицинских и поведенческих

 BECKMAN COULTER	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
--	---	--------------------------------------

исследованиях (18 апреля 1979 г.) и зарегистрировано в 45 CFR Часть 46 (если применимо) и/или в ICH E6.

4.3.1 Институциональный наблюдательный совет/Независимый комитет по вопросам этики

Протокол и все материалы участников поданы в IRB/IEC для рассмотрения и утверждения. Утверждение протокола и формы согласия получено до включения кого-либо из субъектов. Все изменения и дополнения к протоколу рассмотрены и утверждены IRB/IEC перед внесением изменений в исследование. Для Beckman Coulter Miami – Клиническое обеспечение качества (CQA), субъекты подписали форму информированного согласия, как указано в протоколе для программы сбора крови доноров-работников Beckman Coulter Inc., WIRB протокол номер 20150861. Все образцы из OSU собраны под контролем IRB в соответствии с WIRB протоколом номер 20170342. Все клинические образцы из IUN собраны под контролем IRB в соответствии с протоколом номер 1607456840.

4.3.2 Процесс получения информированного согласия

Информированное согласие получено до того, как каждый субъект согласился принять участие в исследовании.

4.4 Выбытие субъектов из исследования

Отсутствуют случаи выбытия субъектов из настоящего исследования.

5 ВАЛИДИРОВАННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ

5.1 Калибровка

Калибровка приборов DxH 800 для CQA и OSU выполнена и верифицирована перед началом тестирования в соответствии с инструкциями по применению. Калибровка во всех исследовательских центрах выполнена с использованием калибраторов ниже:

Таблица 3: Калибраторы, использованные в исследовательских центрах

Изделие	Артикул	Исследовательский центр	Серийный номер	Номер лота	Дата истечения срока хранения	Дата калибровки
S-CAL	628026	CQA	RBA05014	113160750	10.06.2017	23.05.2017
		OSU	AZ46685	113100740	27.05.2017	16.05.2017

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

См. DxH 520 и 500 2.0 Сводный отчет о тестировании клинической эффективности – Взрослый референсный интервал, артикул C00185 относительно информации по калибровке для IUH

5.2 Анализ в целях контроля качества

Контроль качества (QC) выполнялся ежедневно и состоял из трех (3) уровней клеточных контролей 6C Plus и Latron CP-X. Значения анализа, присвоенные контролям, были IUO и специфичны для использования MDW в качестве параметра в приложении Сепсис. Ежедневный контроль качества для CQA и OSU выполнен и верифицирован на DxH 800 перед началом тестирования в соответствии с инструкциями по применению. Все лоты, использованные в OSU и CQA для настоящего исследования, представлены в таблице ниже:

Таблица 4: Список клеточных контролей 6C Plus и Latron CP-X, использованных в ежедневном контроле качества

Изделие	Артикул	Исследовательский центр	Серийный номер	Номер лота	Дата истечения срока хранения
Клеточный контроль 6C Plus	628027	CQA	RBA05014	4211970K	05.08.2017
		OSU	AZ46685	4212370K	07.04.2018
Latron CP-X	628024	CQA	RBA05014	4010900F	02.02.2018
		OSU	AZ46685	4010990F	18.06.2018

См. Воспроизведенные результаты контролей 6C Sepsis для IUH для нормальных диапазонов.xlsx и Sepsis IUH Latron LN 103154920.xlsx, приложенные к справочной карточке в CPDM

5.3 Критерии приемлемости контроля качества

Критерии приемлемости контроля качества варьируются в зависимости от лота в соответствии с указанными присвоенными значениями и вводились в прибор при помощи штрих-кода, предоставленного для каждого лота контролей. Система DxH 800 присваивала флаги всем анализам, не соответствующим критериям приемлемости. Контроль качества находился в приемлемом диапазоне во всех исследовательских центрах и для всех собранных данных.

 BECKMAN COULTER	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
--	---	--------------------------------------

5.4 Обращение и хранение реагента/изделия

Обращение и хранение реагента/изделия осуществлялось в соответствии с инструкциями по применению реагента и системы, предоставленными каждому исследовательскому центру и расположенными в лабораторной папке. Все исследовательские центры имели различные наборы лотов реагентов для дилуэнта и набора для анализа лейкоформулы на протяжении исследования¹³.

Таблица 5: Реагенты, использованные на протяжении исследования

Изделие	Артикул	Исследовательский центр	Серийный номер	Номер лота	Дата истечения срока хранения
Дилуэнт	628017	CQA	RBA05014	3518010	20.09.2018
		OSU	AZ46685	3520880	21.07.2019
				3521330	03.09.2019
Лизирующий реагент для CBC	628019	CQA	RBA05014	7702001	31.08.2019
		OSU	AZ46685	7711001	02.08.2018
				7711001	09.05.2019
Набор для анализа лейкоформулы	628020	CQA	RBA05014	3610560	07.11.2017
		OSU	AZ46685	3610850	21.09.2018
				3610850	21.09.2018
Очиститель	628023	CQA	RBA05014	3911370	13.03.2018
		OSU	AZ46685	3911930	12.01.2019
				3912000	14.02.2019

5.5 Обращение и хранение образца

Обращение и хранение реагента/изделия осуществлялось в соответствии с инструкциями по применению реагента и системы, предоставленными каждому исследовательскому центру и расположенными в лабораторной папке. Температура окружающей среды в помещении и температуры в холодильной камере отслеживались и сообщались ВЕС. Формы мониторинга температуры представлены в папке мониторинга исследовательского центра.

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

6 БЛОК-СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестовый случай	Исследовательские центры		
	CQA	OSU	IUH
Калибровка/Верификация	При установке	При установке	См. DxH 520 и 500 2.0 Сводный отчет о тестировании клинической точности – Взрослый референсный интервал, PN C00185
Ежедневные проверки/Выключение	Ежедневно	Ежедневно	
Контроль качества	Ежедневно	Ежедневно	
Нормальный референсный интервал	Минимум 40 нормальных образцов	Минимум 40 нормальных образцов	Минимум 40 нормальных образцов

7 ИССЛЕДУЕМОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

7.1 Требования к образцу

Для оценки референсного интервала MDW на системе DxH 800 всего требовалось 120 гематологически нормальных взрослых доноров (50 % мужчины и 50 % женщины) минимум из трех (3) географических регионов. Для исследования нормального референсного интервала всего было набрано 164 субъекта. Восемнадцать субъектов были исключены, всего 146 субъектов использовались для оценки референсного интервала MDW (см. **Таблица 6**).

Таблица 6: Субъекты, протестированные и классифицированные по полу и исследовательским центрам

Всего протестировано		
146		
Название исследовательского центра	Пол	
	Женщины	Мужчины
Beckman CQA	32 женщины	32 мужчины
IUH	16 женщин	23 мужчины
OSU	22 женщины	21 мужчина
Итого	70 женщин	76 мужчин

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 РЕД. АА
---	---	--------------------------------------

7.2 Сравнительный метод

Неприменимо.

7.3 Метод исследования

Образцы, собранные в OSU и CQA для оценки нормального референсного интервала, проанализированы в соответствии с Протоколом опорного исследования оценки MDW для раннего обнаружения пациентов с развившимся или развивающимся сепсисом PN C03747 Ред. АВ и Оценкой нормального референсного интервала дифференциального параметра MDW на DxH 800 и исследованием прецизионности (Воспроизводимость результатов для цельной крови и прецизионность контролей) PN C03748 Ред. АА. Образцы, собранные в IUH, проанализированы в соответствии с Протоколом DxH 520 для оценки клинической эффективности PN B88043 Ред. АА.

Хотя IUH не использовал клеточный контроль 6C Plus для ежедневного контроля качества, использовался контроль 6C, который прошел контроль качества¹³. Все файлы прибора для контроля 6C воспроизведены с использованием алгоритма версии 3.8.0.184 группой по исследованиям и разработке алгоритмов для генерации значений MDW и LDW. Эти значения находятся в пределах значений анализа. См. *Результаты воспроизведения контролей 6C Sepsis IUH для нормальных диапазонов.xlsx*, приложенные к справочной карточке в CPDM. Что касается Latron, выполнена оценка параметра D (V2) в диапазоне +/-1, результат соответствует требованиям. См. *Sepsis IUH Latron LN 103154920.xlsx*, приложенный к справочной карточке в CPDM.

Все файлы прибора для образцов из IUH воспроизведены с использованием алгоритма версии 3.8.0.184 для генерации значений MDW. См. *Результаты воспроизведения Aqin_IUH для нормального диапазона.xlsx*, приложенный к референсной карточке в CPDM.

7.4 Материалы для исследования

Компанией Beckman Coulter предоставлены гематологические анализаторы DxH 800 и достаточное количество материалов для исследования, расходных материалов и образцов для того, чтобы исследовательский центр мог завершить исследование. От исследовательских центров требовалось провести инвентаризацию полученных материалов и документально регистрировать сверку данных по этим материалам в соответствии с клиническим протоколом.

По завершении настоящего клинического исследования все неиспользованные материалы были возвращены спонсору или утилизированы в соответствии с инструкциями спонсора. Если материалы утилизировались в исследовательском центре, исследователь предоставлял спонсору подписанный протокол утилизации, известный как Журнал учета исследуемых изделий, который расположен в лабораторных папках исследовательских центров.



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И НЕДОСТАТКИ ИЗДЕЛИЯ

Отсутствуют.

9 КАЧЕСТВО ДАННЫХ

9.1 Обеспечение качества данных

Управление данными для OSU и CQA определено в Плане управления данными для оценки клинической эффективности DxH800 PN C03748. Управление данными для IUN определено в Руководстве по управлению данными для оценки клинической эффективности DxH 520 PN C02338.

9.2 Исключение субъектов

Восемнадцать (18) субъектов были исключены из исследования нормального референсного интервала. В **Таблица 7** представлены ID субъекта, название исследовательского центра и обоснование исключения.

Таблица 7: Исключения субъектов

Общее количество включенных субъектов		
164		
Исключенные субъекты		
18		
ID проекта	Название исследовательского центра	Причина исключения
BCI-0007	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
BCI-0016	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
BCI-0028	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
BCI-0051	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
BCI-0054	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
BCI-0059	Beckman	Флагированный анализ MDW - Примеси [.....]
IUN-001	IUN	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
IUN-013	IUN	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
IUN-018	IUN	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

IUH-027	IUH	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
IUH-036	IUH	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
IUH-037	IUH	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
IUH-038	IUH	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
IUH-041	IUH	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
OSU-NOR-0003	OSU	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
OSU-NOR-0016	OSU	Не соответствует критериям включения [возраст образца >2 часов]
OSU-NOR-0034	OSU	Не соответствует критериям включения [гемолизированный образец]
OSU-NOR-0054	OSU	Не соответствует критериям включения [высоко липемический образец]
Всего протестировано		
146		

Как правило, когда мы используем внешнего поставщика, они выполняют предварительный скрининг образцов на основе наших требований к критериям включения. В связи с ограничением времени 2 часа, образцы прошли проверку на исключение после тестирования. В **Таблица 8** представлены субъекты, которые не удовлетворяли нашим критериям включения в связи с результатами WBC, MO%, MO# за пределами соответствующих лабораторных референсных диапазонов приборов, которые обозначены как неуспешный скрининг.

Таблица 8: Неуспешный скрининг

Неуспешный скрининг			
Имя файла	ID проекта	Название исследовательского центра	Причина исключения
2017-06-14T11-04-54_CQA-PIV-0009_00056_154	BCI-0013	Beckman	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2017-06-15T11-04-00_CQA-PIV-0015_00248_166	BCI-0019	Beckman	Не соответствует критериям включения [MO%, MO# за пределами нормального диапазона]
2017-06-16T11-18-27_CQA-PIV-0017_00246_174	BCI-0021	Beckman	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Неуспешный скрининг			
Имя файла	ID проекта	Название исследовательского центра	Причина исключения
2017-06-16T11-19-23_CQA-PIV-0018_00247_175	BCI-0022	Beckman	Не соответствует критериям включения [WBC,МО%,МО# за пределами нормального диапазона]
2017-06-19T11-31-53_CQA-PIV-0022_00247_186	BCI-0026	Beckman	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2017-06-29T09-40-03_CQA-PIV-0029_00003_507	BCI-0033	Beckman	Не соответствует критериям включения [WBC,МО%,МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T11-33-39_OSU-NOR-0001_00001_4515	OSU-NOR-0001	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T11-37-33_OSU-NOR-0006_00007_4520	OSU-NOR-0006	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T11-39-10_OSU-NOR-0008_00009_4522	OSU-NOR-0008	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T13-26-08_OSU-NOR-0017_00001_4546	OSU-NOR-0017	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T13-29-20_OSU-NOR-0018_00002_4553	OSU-NOR-0018	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-20T13-31-57_OSU-NOR-0023_00008_4552	OSU-NOR-0023	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T14-56-34_OSU-NOR-0028_00005_4614	OSU-NOR-0028	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T14-57-18_OSU-NOR-0029_00006_4615	OSU-NOR-0029	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T14-57-57_OSU-NOR-0030_00007_4616	OSU-NOR-0030	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T14-59-36_OSU-NOR-0032_00009_4618	OSU-NOR-0032	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T15-01-48_OSU-NOR-0035_00012_4621	OSU-NOR-0035	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-21T15-04-52_OSU-NOR-0039_00016_4625	OSU-NOR-0039	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

Неуспешный скрининг			
Имя файла	ID проекта	Название исследовательского центра	Причина исключения
2018-03-22T12-52-55_OSU-NOR-0046_00003_4665	OSU-NOR-0046	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T12-53-46_OSU-NOR-0047_00004_4666	OSU-NOR-0047	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T12-56-39_OSU-NOR-0051_00008_4670	OSU-NOR-0051	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T12-57-31_OSU-NOR-0052_00009_4671	OSU-NOR-0052	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T12-58-10_OSU-NOR-0053_00010_4672	OSU-NOR-0053	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T13-00-15_OSU-NOR-0056_00013_4675	OSU-NOR-0056	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T13-01-44_OSU-NOR-0058_00015_4677	OSU-NOR-0058	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T14-26-16_OSU-NOR-0065_00002_4699	OSU-NOR-0065	OSU	Не соответствует критериям включения [WBC, МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T14-28-31_OSU-NOR-0068_00006_4702	OSU-NOR-0068	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]
2018-03-22T14-29-15_OSU-NOR-0069_00007_4703	OSU-NOR-0069	OSU	Не соответствует критериям включения [МО# за пределами нормального диапазона]

9.3 Отклонения от протокола/Изменения/Наблюдения

В случае возникновения отклонения от процедуры, которое ведет к очевидно недействительным результатам, полученным с использованием исследуемого анализа(-ов), спонсор немедленно получал уведомление для обсуждения соответствующего наблюдения.

Отклонения или нарушения протокола документально регистрировались в соответствующей форме после обсуждения с контролером исследования. Главный исследователь нес ответственность за определение, следует ли уведомлять IRB/IEC о событии.

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Результаты не признавались недействительными, не исключались и не уничтожались исследовательским центром. Все результаты были рассмотрены в первичных документах субъекта исследования и немедленно переданы спонсору и IRB/IEC, при необходимости. Вследствие отклонений исследовательским персоналом разрабатывались и немедленно реализовывались мероприятия по профилактике и устранению выявленных нарушений.

SAR 9353-0028 сгенерирован CQA на протяжении исследования. Несколько анализов CD продемонстрировали высокие уровни примесей, ложно поднимающие значение MDW и ведущие к повышенной вариабельности. Для решения этой проблемы был разработан новый алгоритм (ALGORITHMS-BARRACUDA-INT-V1R0-1617). Все файлы образцов были повторно проанализированы с использованием новой версии алгоритма и были исключены в случае генерации флага в связи с избыточными примесями (см. **Таблица 7**). Субъекты, предоставленные группе разработки алгоритма, были отнесены к категории исключений SAR и не были включены в исследование (см. **Таблица 9**).

Таблица 9: SAR 9353-0028 Исключения

ID образца	ID субъекта	Название исследовательского центра	Причина исключения
2017-06-12T10-54-41_CQA-PIV-0002_00057_96	BCI-0006	Beckman	Использован для разработки алгоритма
2017-06-20T11-12-53_CQA-PIV-0024_00246_193	BCI-0028	Beckman	Использован для разработки алгоритма

10 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнен с использованием непараметрического метода в соответствии с CLSI EP28-A3c¹⁰: Определение, установление и верификация референсных интервалов в клинической лаборатории; Утвержденное руководство – Третье издание (стандарты FDA № 7-224). Референсные пределы рассчитаны с использованием 95 % степени доверительности. Доверительные интервалы для нижнего и верхнего пределов интервалов также рассчитаны на основе таблицы, представленной в Таблице 8 EP28-A3c, с использованием 90 % степени доверительности. Также рассчитаны другие статистические показатели (среднее, стандартное отклонение, N, минимум и максимум). Поскольку для анализа данных использовался непараметрический метод, выбросы не оценивались и не удалялись. Для всех анализов данных использовалась статистическое программное обеспечение SAS.



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

10.1 Сводные демографические характеристики

Всего собрано 146 образцов в двух внешних (OSU, IUN) и одном внутреннем исследовательском центре (CQA) для анализа параметра MDW в рамках исследования нормального референсного интервала. В **Таблица 10** представлен пол субъектов, которые были набраны в исследование и проанализированы. В **Таблица 11** представлена раса субъектов, которые были набраны в исследование и проанализированы. В **Таблица 12** представлена этническая принадлежность субъектов, которые были набраны в исследование и проанализированы.

Таблица 10: Распределение субъектов по полу в исследовании нормального референсного интервала

ВОЗРАСТ	Женщины	Мужчины	Не указан	Итого
Подростки 18-21 лет	1	0	0	1
Взрослые 22-65 лет	69	76	0	145
Гериатрические 66-89 лет	0	0	0	0
Итого	70	76	0	146
Минимум (лет)	19	22		19
Максимум (лет)	62	64		64
Среднее (лет)	45	46		45

Таблица 11: Распределение субъектов по расе в исследовании нормального референсного интервала

ВОЗРАСТ	Европеоидная раса	Негроидная или афро-американская раса	Азиаты	Американские индейцы или коренное население Аляски	Коренные жители Гавайев или других тихоокеанских островов	Не указана	Итого
Подростки 18-21 лет	0	1	0	0	0	0	1
Взрослые 22-65 лет	109	31	3	1	0	1	145
Гериатрические 66-89 лет	0	0	0	0	0	0	0
Итого							146

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Таблица 12: Распределение субъектов по этнической принадлежности в исследовании нормального референсного интервала

ВОЗРАСТ	Испанского или латиноамериканского происхождения	Не испанского или латиноамериканского происхождения	Не указана	Итого
Подростки 18-21 лет	0	1	0	1
Взрослые 22-65 лет	41	65	39	145
Гериатрические 66-89 лет	0	0	0	0
			Итого	146

10.2 Однородность данных

Данные, собранные в трех (3) исследовательских центрах для исследования нормального референсного интервала, объединялись на основе дизайна исследования. При сборе данных исследовательские центры соблюдали идентичный тестовый протокол, использовали идентичные критерии включения и выпущенные реагенты для прибора.

10.3 Анализы данных

В настоящем исследовании использовался непараметрический подход для расчета нижнего и верхнего пределов референсного интервала с использованием 95 % степени доверительности. Также рассчитаны 90 % доверительные интервалы для нижней и верхней границ референсных пределов. Референсный интервал MDW на системе DxH 800 для всех исследовательских центров представлен в **Таблица 13**. В **Таблица 14** по **Таблица 16** представлены нормальные референсные интервалы для участвующих исследовательских центров.

На **Рисунок 1** представлена диаграмма для MDW по исследовательским центрам. Диаграмма представляет собой диаграмму, которая используется для графического изображения распределения данных. Она представляет собой иллюстрацию параметров расположения (среднее, медиана), распространения (диапазон, межквартильный размах) и формы (сдвиг, куртозис) данных. Диаграммы формируются вертикальной осью с переменной реакции на ней и горизонтальной осью с интересующим фактором. Диаграммы соответствуют площади, на которой располагаются средние 50 % данных. Таким образом, они ограничиваются верхней (75-й) и нижней (25-й) квартилью, а длина диаграммы соответствует межквартильному размаху. Кроме того, медиана изображена в виде непрерывной линии, а ромбы изображают среднее. Длина диаграммы соответствует протяженности данных от минимума к максимуму. Выбросы изображены в виде отдельных точек. Общая длина, включая выбросы, представляет собой диапазон данных.

На **Рисунок 2** представлена гистограмма MDW по исследовательским центрам. Гистограмма представляет собой точное визуальное представление



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

распределения числовых данных. Она демонстрирует базовое распределение частот (форму) совокупности данных. Она изображает количественные данные, поделенные на столбики, на оси x и частоту наблюдений на оси y. Гистограмма позволяет проверить данные на базовое распределение (например, нормальное распределение), выбросы, сдвиг, диапазон и т.д.

Таблица 13: Общие референсные интервалы

							90 % доверительны й интервал			90 % доверительны й интервал	
Название	N	Средне е	CO	Мин.	Макс.	Нижни й предел	Нижни й	Верхни й	Верхни й предел	Нижни й	Верхни й
MDW	146	16,96	1,88	13,37	22,56	13,98	13,37	14,57	21,28	20,38	22,56

Таблица 14: Референсные интервалы CQA

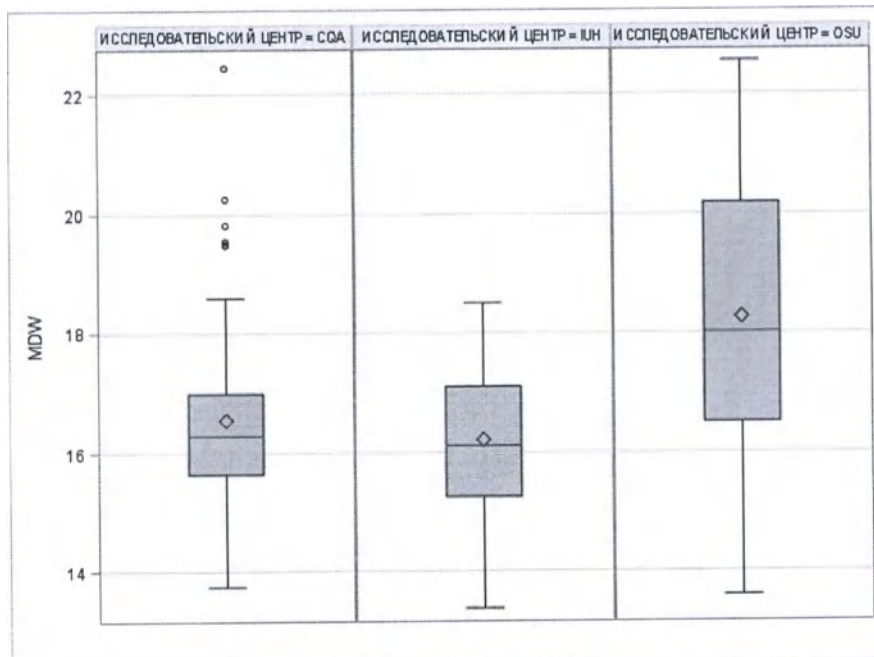
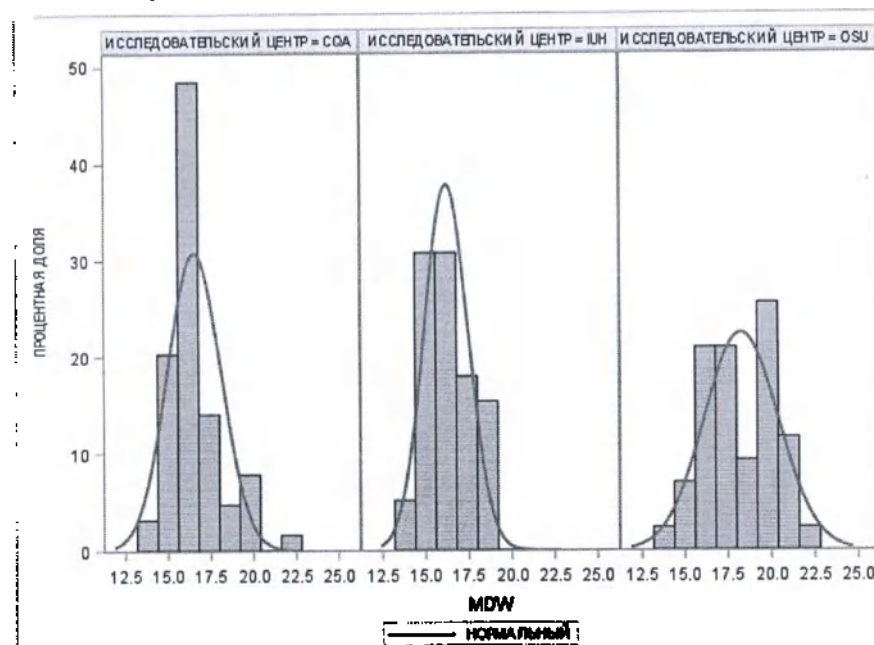
Название	N	Средне е	CO	Мин.	Макс.	Нижний предел	Верхни й предел
MDW	64	16,54	1,56	13,74	22,45	13,98	20,26

Таблица 15: Референсные интервалы IUN

Название	N	Средне е	CO	Мин.	Макс.	Нижний предел	Верхни й предел
MDW	39	16,21	1,27	13,37	18,50	13,37	18,50

Таблица 16: Референсные интервалы OSU

Название	N	Средне е	CO	Мин.	Макс.	Нижний предел	Верхни й предел
MDW	43	18,26	2,13	13,59	22,56	14,52	21,44

Рисунок 1: Диаграмма распределения MDW по исследовательским центрам

Рисунок 2: Гистограммы распределения MDW по исследовательским центрам




Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

11 ОБСУЖДЕНИЕ

11.1 Результаты исследования

Первичная оценка нормального референсного интервала включала использование субъектов, набранных в исследование клинической точности, которые были диагностированы как контроли во внешних исследовательских центрах. Критерии включения для исследования клинической точности требовали, чтобы пациент оставался в ED или был госпитализирован в течение как минимум 12 часов. Что касается внутреннего исследовательского центра, CQA, субъекты определялись в качестве клинически здоровых при помощи вопросника. Субъекты, чьи результаты CBC с лейкоформулой (не MDW) находились в пределах соответствующих лабораторных референсных диапазонов по полу, использовались для анализа. Результаты продемонстрировали, что среднее значение MDW для HUMC и UPMC было в значительной степени выше по сравнению с CQA. Это наблюдение связано с тем фактом, что субъекты были достаточно больны, чтобы находиться в больнице в течение как минимум 12 часов, вследствие чего они не могут быть признаны нормальными по сравнению с субъектами, набранными в CQA.

Однородность популяции исследования является результатом дополнительной попытки набора субъектов в HUMC и UPMC, которые были классифицированы как неуспешный скрининг и не были включены за счет того, что не соответствуют критерию включения 12 часов. Медицинский анамнез и имеющиеся симптомы, зарегистрированные в CRF, использовались для подтверждения пригодности для включения в исследование. Результаты продемонстрировали, что среднее значение MDW для HUMC и UPMC продолжало в значительной степени превышать значение для популяции, проанализированной в CQA.

После дополнительного обсуждения с FDA было принято решение использовать внешнего снабженческого поставщика, а именно BioCollections Worldwide, Inc., для сбора образцов с использованием информированного согласия и вопросника в OSU, которые анализировались на том же тестовом приборе, который использовался для исследования клинической точности. Пригодность для включения в исследование определялась с использованием идентичного вопросника, как предоставленный субъектам в CQA.

В попытке найти 3^й исследовательский центр для исследования нормального референсного интервала, образцы, собранные и проанализированные в целях клинического исследования DxH 520 и 500 из IUN, оценивались и



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

использовались для исследования сепсиса. Идентичный вопросник использовался для оценки пригодности для включения в исследование, при этом все файлы прибора, включая файлы образца и контроля качества, были повторно воспроизведены с использованием алгоритма сепсиса для значений MDW в отношении всех анализов и значений LDW для анализов контролей 6C.

Нормальный референсный интервал рассчитан на основе клинически здоровых взрослых мужчин и женщин из трех (3) различных географических регионов. Субъекты анализировались относительно WBC, MO% и MO на основе соответствующих лабораторных референсных диапазонов. Все субъекты подписали информированное согласие и удовлетворяли референсным диапазонам для WBC, % моноцитов и количества моноцитов.

95 % референсный интервал для MDW на системе DxH 800 для всех исследовательских центров в совокупности для нижней и верхней границ референсных пределов составил 13,98 – 21,28 и представлен в Таблица 13. Верхний предел нормального диапазона (21,28) приблизительно на одну (1) единицу выше по сравнению с установленным пороговым значением сепсиса 20,0, которое было изначально установлено в OSU (Таблица 16). Тем не менее, в статистическом методе, описанном в CLSI-EP-28 A3c для контролей референсного интервала для ошибок ввода типа 1, верхний предел референсного интервала не оптимизирован для ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Как следствие, верхний предел референсного интервала может быть в значительной степени выше по сравнению с пороговым значением, при этом информация относительно ложноположительных результатов (флагирующие относительно сепсиса в здоровой популяции) может быть вводящей в заблуждение.

Потенциальным способствующим фактором несоответствия распределения MDW между исследовательскими центрами может быть возраст образца, определенный как время между забором и анализом^{11, 12}. По результатам тщательного анализа значения MDW в отношении возраста образца (см. Таблица 17), было сделано заключение, что значения MDW распределены аналогичным образом в течение 2 часов между забором и анализом и свидетельствуют, что возраст образца не является основной причиной роста значений MDW для образцов OSU.

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. AA
---	---	--------------------------------------

Таблица 17: Возраст образцов в OSU

Возраст образца (часов)	Среднее значение MDW	Медиана MDW	Максимальное значение MDW	Минимальное значение MDW	Распределение образцов
0,5	20,57	20,57	20,57	20,57	1
1	18,36	17,96	21,28	16,21	4
1,5	18,02	17,63	22,56	14,52	26
2	18,55	19,34	20,96	13,59	12

11.2 Обратная связь от клиентов

Обратная связь от клиентов относительно эффективности исследуемого изделия не предоставлялась исследователями на протяжении исследования. Неприменимо.

12 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взрослый нормальный референсный интервал, оцененный для MDW на системе DxH 800 для всех исследовательских центров, находится между нижним пределом 13,98 и верхним пределом 21,28.

Как обсуждалось 26.02.2018 на совещании с FDA и указано в протоколах совещания от 13.03.2018, BEC отметил озабоченность с расчетом референсного интервала в соответствии с CLSI EP28-A3c с использованием нормальных здоровых доноров для данного приложения. Статистический метод для референсного интервала контролирует ошибки типа 1, верхний предел референсного интервала не оптимизирован для ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Как следствие, верхний предел референсного интервала должен быть в значительной степени выше порогового значения, при этом информация относительно ложноположительных результатов (флагирующие сепсиса для здоровой популяции) может быть вводящей в заблуждение.

BEC не будет включать эти данные в маркировку изделия, поскольку верхний предел нормального диапазона не будет использоваться для принятия решения относительно MDW.

13 РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ХРАНЕНИЕ ОТЧЕТА

Отчеты хранятся и распространяются с использованием CPDM. Все электронные данные архивируются на сервере Miami Data Server \\svusmialidms\LIDA_Source\DxH800\ по серийному номеру для анализа данных при использовании LIDL и LIDMA. Номера проектов LIDMA включают 1697 для внешних клинических данных и 1698 для файлов данных, не использованных для анализа, например, предварительно отсортированных данных и повторных анализов.

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

Файлы данных, поддерживающие результаты в настоящем документе, прилагаются к справочной карте документа для данной редакции отчета в CPDM. Исходные данные должны храниться в течение как минимум 2 лет с даты допуска.

14 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раймонди Ф., Феррара Т., Капассо Л., Селлитто М., Ландольфо Ф., Романо А., Гримальди Е., Скопакаса Ф. Автоматизированное определение объема нейтрофилов в качестве скринингового теста на сепсис с поздним началом у новорожденных с крайне низким весом при рождении. Журнал педиатрических инфекционных заболеваний, 2010 г.; 29:288.
2. Димула А., Кассенгера З., Туркан Х., Далькомуне Д., Сухачев Д., Винсент Дж.Л., Прадьер О. Объем, проводимость и характеристики рассеяния лейкоцитов (технология VCS) в обнаружении сепсиса у критически больных взрослых пациентов. Кровь. 2011 г. Том 118:4729.
3. Целик И.Х., Демирел Г., Аской Х.Т., Эрдеве О., Тункер Е., Бийикли З., Дилмен У. Автоматизированное определение параметров VCS нейтрофилов в диагностике и лечении сепсиса у новорожденных. Педиатрические исследования. 2012 г. Том 71:121-125.
4. Бхаргава М., Салуджа С., Синджури У., Сараф А., Шарма П. Повышенный средний объем нейтрофилов + CRP является высоко чувствительным и специфичным прогностическим фактором сепсиса у новорожденных. Международный журнал лабораторной гематологии, 2013 г.; [Электронная публикация до печати].
5. Ли А.Ц., Ким С.Г. Средние клеточные объемы нейтрофилов и моноцитов представляют собой перспективные маркеры сепсиса у пожилых пациентов. Исследования крови, 2013 г.; 48:193-7.
6. Чейвс Ф., Тиерно Б., Сю Д. Количественное определение параметров VCS нейтрофилов при помощи автоматизированного гематологического анализатора Coulter: новые и надежные индикаторы острой бактериальной инфекции. Американский журнал клинической патологии. 2005 г. 124:440-444.
7. Чейвс Ф., Тиерно Б., Сю Д. Ширина распределения нейтрофилов по объему: новый автоматизированный гематологический параметр для острой инфекции. Архивы патологической лабораторной медицины, 2006 г.; 130:378-380.
8. Марди Д., Фаити Б., Добман Р., Амброш А. Средний клеточный объем нейтрофилов и моноцитов по сравнению с С-реактивным белком, интерлейкином-6 и количеством белых кровяных клеток в прогнозировании сепсиса и несистемных бактериальных инфекций. Международный журнал лабораторной гематологии. 2010 г. 32:410-418



Документ:

**Сводный отчет о тестировании
взрослого нормального референсного
интервала Sepsis на DxH 800**

Документ №:

C07354 Ред. АА

9. Крузер, Е.Д., Паррилло Дж.Е., Сеймур К., Ангус Д.К., Бикинг К., Теджидор Л., Магари Р., Кареага Д., Вильямс Дж., Клоссер Д.Р., Самосзук М., Херен Л., Роберт Е., Чейвс Ф. Усовершенствованное раннее обнаружение сепсиса в ED с использованием нового биомаркера ширина распределения моноцитов. Грудная клетка, Том 152, Выпуск 3, 518 – 526
10. CLSI EP28-A3c: Определение, установление и верификация референсных интервалов в клинической лаборатории. Утвержденное руководство –Третье издание. 2010 г.
11. Характеризующий отчет о влиянии различных факторов на вариабельность DIFF DCM (PN B99710).
12. Отчет о верификационных испытаниях параметра системы Sepsis (PN C25652).
13. DxH 520 и 500 2.0 Сводный отчет о тестировании клинической эффективности – Взрослый референсный интервал PN C00185

15 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИМЕЮЩИЕСЯ ДОКУМЕНТЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ

Имеются следующие документы по исследованию для предоставления дополнительной подробной информации, которая поддерживает заключения, представленные в настоящем отчете об исследовании нормального референсного интервала.

- Клинический протокол Sepsis_Клиническая точность, PN C03747 Ред. АВ
- Клинический протокол Sepsis_ Аналитическое тестирование, PN C03748 Ред. АА
- План управления данными для Sepsis, PN C13529 Ред. АА
- DxH 520 Протокол исследования PN B88043 Ред. АА
- DxH 520 и 500 2.0 Сводный отчет о тестировании клинической эффективности – Взрослый референсный интервал PN C00185 Ред. АВ
- Характеризующий отчет о влиянии различных факторов на вариабельность DIFF DCM PN B99710 Ред. АГ
- Отчет о верификационных испытаниях параметра системы Sepsis PN C25652 Ред. АВ
- Нормальные диапазоны Sepsis, все выводимые данные и таблицы.xls (прилагается к справочной карточке в CPDM)
- Воспроизведенные результаты контролей 6С для Sepsis в IUH для нормальных диапазонов.xlsx (прилагается к справочной карточке в CPDM)
- Sepsis IUH Latron LN 103154920.xlsx (прилагается к справочной карточке в CPDM)
- Результаты воспроизведения Arup_IUH для нормального диапазона.xlsx (прилагается к справочной карточке в CPDM)

	Документ: Сводный отчет о тестировании взрослого нормального референсного интервала Sepsis на DxH 800	Документ №: C07354 Ред. АА
---	---	--------------------------------------

- Результаты данных для нормальных диапазонов Sepsis.zip (прилагается к справочной карточке в CPDM)

16 Краткое описание изменений содержимого

Уровень редакции	Дата	Ф.И.О. автора	Описание изменений
АА	21 мая 2018 года	Айрис Кастро (Iris Castro)	Первый выпуск

17 Утверждение и согласование содержимого

Ф.И.О.	Подпись	Функция утверждающего лица документа
Айрис Кастро (Iris Castro)	Утверждение в CPDM	Автор
Диана Кареага (Diana Careaga)	Утверждение в CPDM	Руководитель клинического исследования
Лили Теджидор (Lili Tejidor)	Утверждение в CPDM	Руководитель клинического исследования
Роберт Магари (Robert Magari)	Утверждение в CPDM	Биологический статистик
Лурдес Виллануева (Lourdes Villanueva)	Утверждение в CPDM	Качество – Разработка новой продукции
Паскале Гуиллиод (Pascale Guilliod)	Утверждение в CPDM	Нормативно-правовое обеспечение
Милтон Сваби (Milton Swaby)	Утверждение в CPDM	Разработка – системы
Лимари Монтанес (Lymari Montanez)	Утверждение в CPDM	Руководитель группы

 BECKMAN COULTER	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА
ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕННОМ ТЕСТИРОВАНИИ С ОЦЕНКОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ DXH 800 – ПРОФИЛЬ
ТОЧНОСТИ И ПОВТОРЯЕМОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА

SEPSIS

НОМЕР ПРОЕКТА

CA9353

НОМЕР ОТЧЕТА В СИСТЕМЕ CPDM

C07353

ИДЕНТИФИКАТОР ОТЧЕТА В КАРТОТЕКЕ

2.7.4

РЕДАКЦИЯ

AB

ЗАКАЗЧИК

BECKMAN COULTER, INC.

11800 Юго-Запад 147-я АВЕНЮ

МАЙАМИ, ФЛОРИДА (FL) 33196

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ

Настоящий документ содержит служебную или конфиденциальную информацию, которая не может раскрываться третьим сторонам, если такое раскрытие не требуется по федеральным законам или нормативно-правовым актам или законам и нормативно-правовым актам штата.

Информация, содержащаяся в настоящем документе, и результаты исследования могут раскрываться только лицам, задействованным в исследовании, которым она необходима.

Однако при этом все такие лица должны пройти инструктаж в отношении запрета на дальнейшее распространение этой информации. Эти ограничения раскрытия информации в равной степени применимы к любой дальнейшей информации и результатам исследования, которые Вы будете получать.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	Error! Bookmark not defined.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	Error! Bookmark not defined.
1 РЕЗЮМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	Error! Bookmark not defined.
2 ВВЕДЕНИЕ	Error! Bookmark not defined.1
2.1 Общая информация и обоснование исследования.....	Error! Bookmark not defined.1
2.2 Цель исследования.....	Error! Bookmark not defined.1
2.3 Описание неутвержденного медицинского устройства.....	Error! Bookmark not defined.1
2.4 Предназначение.....	Error! Bookmark not defined.2
2.5 Требования к площадкам проведения исследования.....	Error! Bookmark not defined.3
2.5.1 Площадки, принимавшие участие в исследовании.....	Error! Bookmark not defined.3
2.6 Продолжительность исследования	Error! Bookmark not defined.6
3 ЗАДАЧИ	Error! Bookmark not defined.6
3.1 Задачи исследования.....	Error! Bookmark not defined.6
3.2 Конечные точки исследования.....	Error! Bookmark not defined.6
3.2.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость.....	Error! Bookmark not defined.6
3.2.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.7
3.3 Критерии приемлемости.....	Error! Bookmark not defined.7
4 ПРОЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ	Error! Bookmark not defined.7
4.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость.....	Error! Bookmark not defined.7
4.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.8
5 ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ И ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗ ПРОЕКТА	Error! Bookmark not defined.8
5.1 Критерии включения участников.....	Error! Bookmark not defined.8
5.1.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость.....	Error! Bookmark not defined.8



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

5.1.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.8
5.2	Критерии исключения участников	Error! Bookmark not defined.8
5.3	Экспертный совет организации/Независимый этический комитет и требования к информированному согласию	20
5.3.1	Экспертный совет организации/Независимый этический комитет	20
5.3.2	Процесс получения информированного согласия	21
5.4	Прекращение участия	21
6	ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
6.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	Error! Bookmark not defined.
6.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	22
6.3	Калибровка	22
6.4	Анализ контроля качества	23
6.5	Критерии приемлемости контроля качества	24
6.6	Работа с реагентами/материалами и их хранение	24
6.7	Работа с пробами и их хранение	Error! Bookmark not defined.5
7	СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	Error! Bookmark not defined.5
8	ТЕСТИРОВАНИЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ	Error! Bookmark not defined.6
8.1	Требования к пробам	Error! Bookmark not defined.6
8.1.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	Error! Bookmark not defined.6
8.1.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.6
8.2	Метод сравнения	Error! Bookmark not defined.6
8.3	Метод исследования	Error! Bookmark not defined.6
8.3.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	Error! Bookmark not defined.6
8.3.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.7
8.4	Материалы для исследования	Error! Bookmark not defined.7
9	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И НЕДОСТАТКИ УСТРОЙСТВА	Error! Bookmark not defined.8
10	Качество данных	Error! Bookmark not defined.8
10.1	Гарантия качества данных	Error! Bookmark not defined.8
10.2	Исключение участников	Error! Bookmark not defined.8

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	---	---

10.2.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	308
10.2.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	308
10.3	Отклонения от протокола/Дисперсия/Наблюдения	30
10.3.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	30
10.3.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	30
11	СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	3Error! Bookmark not defined.
11.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	334
11.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	334
11.3	Итоговые демографические данные	34
11.3.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	34
11.3.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	34
11.4	Однородность данных	35
11.4.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	35
11.4.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	36
11.5	Результаты анализов данных	36
11.5.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	36
11.5.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	Error! Bookmark not defined.7
12	ДИСКУССИЯ	4Error! Bookmark not defined.
12.1	Результаты исследования.....	4Error! Bookmark not defined.
12.1.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	4Error! Bookmark not defined.
12.1.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	44
12.2	Отзывы пользователей.....	45
13	ВЫВОД	45
13.1	Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость	45

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

13.2	Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости	45
14	РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ХРАНЕНИЕ ОТЧЕТА	45
15	ДОСТУПНЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ	45
16	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	46
17	Краткая информация об изменениях, внесенных в документ	47
18	Утверждение документа	Error! Bookmark not defined.9



Документ:

Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТЕРМИН	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
BA	Базофилы
C	Режим ОАК
CD	ОАК с лейкоцитарной формулой
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов США
CQA	Гарантия качества клинических исследований
CV	Коэффициент вариации
Diff	Лейкоцитарная формула
EO	Эозинофилы
HB	Нейтральный посредник: лицо или группа лиц, не являющихся членами исследовательской группы, которые выполняют определенную функцию в исследовании, обладая замаскированной информацией и обеспечивая, тем самым, связь между материалами и/или данными и личностями участников исследования.
HB #1	Независимый посредник №1: Скрывает идентичность образцов и создает основной журнал учета участников, включенных в исследование
HB #2	Независимый посредник №2: Извлекает медицинские документы и заполняет индивидуальные регистрационные карты участников
HCT	Гематокрит
HGB	Гемоглобин
HUMC	Медицинский центр университета в г. Хакенсак
IFU	Инструкция по применению
IRB	Экспертный совет организации
IUO	Используется только в исследовательских целях
IVD	Диагностика <i>in vitro</i>
LY	Лимфоциты
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MDW	Ширина распределения моноцитов
MCV	Средний объем эритроцитов
MO	Моноциты
MPV	Средний объем тромбоцитов
NE	Нейтрофилы
OSU	Университет штата Огайо
PLT	Тромбоциты

Стр. 6 из 52

Конфиденциальная информация компании Beckman Coulter, Inc.
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	---	---

QC	Контроль качества
RBC	Эритроциты
RDW	Ширина распределения эритроцитов по объему
RDWSD	Ширина распределения эритроцитов по объему – стандартное отклонение
SAR	Отчет о действиях системы
Sepsis	Клинический синдром, который приводит к развитию неконтролируемой воспалительной реакции на инфекцию (синдром системного воспалительного ответа + инфекция)
TSR	Итоговый отчет по проведенному тестированию
UPMC	Медицинский центр Питтсбургского университета
WBC	Лейкоциты
WIRB	Западный экспертный совет: Независимый совет по защите прав и охране благополучия участников исследований путем предоставления профессиональных правовых консультаций и оказания помощи в разработке протоколов исследований и документации по исследованиям

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

1 РЕЗЮМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полное название	ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ ПО ТЕСТИРОВАНИЮ С ОЦЕНКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ DXH 800 – Точность измерений с использованием системы – Повторяемость, воспроизводимость и профиль повторяемости измерений
Краткое название	Итоговой отчет о проведенном тестировании с оценкой повторяемости измерений с использованием системы DxH 800
Номер протокола	C03748* *Подпротокол исследования с оценкой клинической точности измерений PN C03747
Заказчик исследования	BECKMAN COULTER, INC. 11800 Юго-Запад, 147-я Авеню МАЙАМИ, ФЛОРИДА (FL) 33196
Цель исследования	Целью настоящего исследования была проверка аналитической эффективности параметра MDW, определенного при помощи гематологической системы DxH 800 с использованием контрольного материала и образцов цельной крови. Эти исследования использовались в сочетании с Исследованием с оценкой клинической точности измерений PN C03747 для обеспечения соответствия существенным требованиям Директивы Европейского Союза по диагностике <i>in vitro</i> (маркировка CE) и требованиям к документам, подаваемым для прохождения разрешительной процедуры 510(k) FDA ¹ .
Неутвержденный материал/изделие	– Приложение для прибора DxH 800 Beckman Coulter для проведения теста на сепсис (по параметру ширина распределения моноцитов (MDW)); – На приборе DxH 800 установлено неутвержденное программное обеспечение (только в целях исследования), предназначенное для определения значений MDW и проведения ежедневных проверок качества измерений. – В дополнение к этому, заказчиком были предоставлены клеточные контроли 6C Plus и Latron CP-X (только в целях исследования), а также проекты инструкций по их применению.
Задачи исследования	Задачей настоящего исследования была оценка аналитической эффективности параметра MDW, определяемого при помощи гематологической системы DxH 800. Исследование аналитической эффективности включало оценку точности измерений с использованием системы, а именно: повторяемости и воспроизводимости измерений с использованием контрольного материала, а также точности измерений с использованием системы

¹ FDA – Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

	в виде профиля повторяемости результатов измерений MDW с использованием образцов крови.
Проект исследования	Оба аналитических исследования точности измерений были разработаны в соответствии с документом CLSI EP05-A3 «Оценка точности процедур проведения количественных измерений. Утвержденное руководство – Третье издание» (10/2014). В дополнение к этому, исследование точности измерений с использованием образцов цельной крови было разработано в соответствии с документом CLSI H26-A2 «Валидация, верификация и гарантия качества автоматических гематологических анализаторов. Утвержденный стандарт – Второе издание» (01/2014). Больные или здоровые участники включались в это исследование повторяемости измерений показателей цельной крови на основании уровней MDW.
Критерии включения	Повторяемость измерений показателей цельной крови: – Участники любого возраста и любой расовой или этнической принадлежности; – Проведение ОАК с определением лейкоцитарной формулы на гематологическом анализаторе DxH 800 в пределах 4 часов после забора крови из вены.
Критерии исключения	<i>Исключение образцов до проведения анализа/участников до включения в исследование:</i> – В образцах и/или отработанных пробах были заметны признаки гемолиза; – В образцах и/или отработанных пробах были заметны признаки свертывания крови; – Образцы и/или отработанные пробы, собранные в пробирки с K₂ ЭДТА, с момента взятия (TOD) которых до проведения ОАК и определения лейкоцитарной формулы прошло более 4 часов (только в исследовании с оценкой повторяемости); – Пробы, объем которых был недостаточным для завершения тестов, определенных в протоколе; – Пробы, хранившиеся в холодильнике. <i>Исключение после включения в исследование:</i> – Участники, которые могли быть включены в исследование, но при этом не соответствовали критериям включения; – Флаги, выданные прибором, в т.ч. отбракованные результаты и флаги, означающие необходимость в пересмотре результата по



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

	MDW (в таких случаях, если в процессе тестирования второй реплики система не выдавала сообщений об ошибках, значения заменялись данными повторного анализа): ➤ Нечисловые значения MDW, включая, но не ограничиваясь, '.....' и '.....'; ➤ Сообщения системы, включая, но не ограничиваясь, флагами "R" (необходимость в пересмотре) и "P" (ошибка аспирации); – Образцы, обработанные не по протоколу (т.е. образцы, хранившиеся в холодильнике, или образцы, с момента взятия которых до повторного тестирования прошло слишком много времени); – Неправильная идентификация образца; – Сбой в ежедневном контроле качества, который приводил к отбраковке всех серий, проведенных в период, когда, по мнению исследователей, качество данных, полученных при помощи прибора, не контролировалось: • Отказ прибора приводил к отбраковке всех серий тестирования образцов до момента документального подтверждения работоспособности прибора.
Целевая популяция/Объем выборки	Повторяемость измерений показателей цельной крови: • Нашей целью было включение 27 участников на всех площадках со значениями MDW в пределах трех (3) диапазонов для проведения оценки точности измерений с использованием образцов цельной крови; • Нашей целью был анализ 10 реплик каждой пробы.
Требования к площадкам проведения исследования	В настоящем исследовании приняли участие три (3) крупных клинических больницы, чтобы обеспечить требуемое минимальное количество участников в исследовании. В исследовании также была задействована четвертая площадка (внутренняя площадка компании BEC), которая обеспечила полное соблюдение требований по количеству анализируемых образцов.
Продолжительность исследования	Данные для проведения определенных тестовых случаев собирались на протяжении всего периода исследования продолжительностью 4 месяца.
Статистические методы	Данные по точности измерений, полученные с использованием контрольного материала, анализировались по площадкам и для всех площадок вместе. Компоненты дисперсии оценивались для всех источников вариации. Стандартное отклонение и коэффициенты вариации рассчитывались на основании оценок компонентов дисперсии. Вариация в пределах площадки рассчитывалась как сумма всех компонентов дисперсии повторяемости измерений между сериями и между днями.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

	Воспроизводимость измерений для всех площадок вместе рассчитывалась как сумма всех компонентов дисперсии повторяемости измерений между сериями, между днями и между площадками. Для каждой пробы, анализируемой на предмет точности измерений с использованием образцов цельной крови, рассчитывалось среднее значение, стандартное отклонение и коэффициент %CV. Каждый коэффициент %CV сравнивался со спецификациями. Для анализа данных мы использовали статистическое программное обеспечение SAS. В дополнение к этому, повторяемость измерений показателей цельной крови оценивались с использованием подхода с определением профиля точности.
Результаты исследования	Значения MDW соответствовали спецификациям изделия, указанным в исходном проекте исследования с оценкой повторяемости измерений с использованием образцов цельной крови и контрольного материала.
Выводы из исследования	Все результаты подтвердили данные, полученные в процессе проверки точности измерений заявленных показателей образцов цельной крови и контрольного материала, определенных с использованием гематологического анализатора DxH 800.

 BECKMAN COULTER	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

2 ВВЕДЕНИЕ

2.1 Общая информация и обоснование исследования

В ряде исследований было высказано предположение о том, что данные параметров о популяции клеток (CPD) могут быть полезны для раннего выявления пациентов с имеющимся или развивающимся сепсисом¹⁻⁸. Исследование целесообразности применения, завершённое в январе 2015 года, показало, что параметр ширина распределения моноцитов по объёму (MDW) обладает требуемой чувствительностью и специфичностью для раннего выявления пациентов отделения неотложной помощи с имеющимся или развивающимся сепсисом⁹.

2.2 Цель исследования

Целью настоящего исследования была проверка аналитической эффективности параметра MDW, определённого при помощи гематологической системы DxH 800, с точки зрения повторяемости и воспроизводимости измерений, которые оценивались с использованием контрольного материала и образцов цельной крови, а также по профилю повторяемости, составившемуся на основании анализа образцов цельной крови. Эти исследования использовались в сочетании с Исследованием с оценкой клинической точности измерений PN C03747 для обеспечения соответствия существенным требованиям Директивы Европейского Союза по диагностике *in vitro* (маркировка CE) и требованиям к документам, подаваемым для прохождения разрешительной процедуры 510(k) FDA.

2.3 Описание исследовательского устройства

Ширина распределения моноцитов (MDW) – это параметр данных о популяции клеток анализатора DxH 800 производства компании *Beckman Coulter*. Если эффективность параметра MDW будет доказана, он будет включен в общий анализ цельной крови пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи. Значения MDW, превышающие установленные пределы, будут считаться показателем, помогающим выявить пациентов с имеющимся или развивающимся сепсисом на ранних этапах лечения. В сочетании с другими данными лабораторных анализов и клинических исследований, этот параметр дает качественную оценку сепсиса на основании анализа проб цельной венозной крови.

На гематологическом анализаторе DxH 800 (Инструкция по использованию PN 629743) было установлено исследовательское программное обеспечение версии 3.8.0.92 со вставкой 1.0.6340.3996, которое позволяло получить значения MDW и проводить проверку качества измерений (см. документ «Оценка эффективности MDW для раннего обнаружения сепсиса – руководство по проведению опорного исследования» PN C084415). Файлы по образцам, сгенерированные прибором,



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

воспроизводились по пересмотренному алгоритму (ALGORITHMS-BARRACUDA-INT-V1R0-1617)^{SAR 9383-0028}. Два (2) образца, по которым после воспроизведения данных были получены нечисловые значения MDW, были включены в окончательный анализ как ошибки. В результате, мы провели независимую повторную оценку полного набора данных согласно Процедуре последующего анализа данных по клиническому исследованию с оценкой теста на сепсис с использованием программного обеспечения DxH версии 3.8.0.184 PN 22 мая 2018 г. Ред. АА.

В дополнение к этому, заказчиком были предоставлены клеточные контроли 6C Plus и Latron CP-X (только в целях исследования), а также проекты инструкций по их применению.

Все прочие реагенты, используемые в приборе DxH 800, являются утвержденными изделиями, используемыми для диагностики *in vitro*, и на протяжении всего исследования мы строго следовали маркировке, приведенной в Инструкциях по их применению и в листках-вкладышах.

2.4 Предназначение

Анализатор UniCel® DxH 800 является автоматическим гематологическим анализатором, количественно измеряющим множество параметров, который используется для диагностики *in vitro* при проведении скрининга популяции пациентов, сдающих анализы в клинических лабораториях.

Анализатор UniCel® DxH 800 позволяет идентифицировать и выразить количественно перечисленные ниже параметры по пробам следующих типов:

- Цельная кровь (венозная и капиллярная):
 - WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW-SD, PLT, MPV, NE%, NE#², LY%, LY#, MO%, MO#, EO%, EO#, BA%, BA#, NRBC% (нормоциты), NRBC#, RET% (ретикулоциты), RET#, MRV (средний объем ретикулоцитов), IRF (фракция незрелых ретикулоцитов);
- Предварительно разведенная цельная кровь (венозная и капиллярная):
 - WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW-SD, PLT, MPV;
- Физиологические жидкости (спинномозговая, серозная и синовиальная жидкости);
 - TNC (общее количество ядросодержащих клеток) и RBC.

Анализатор UniCel DxH 800, одним из параметров которого является MDW, предназначен для анализа крови взрослых пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи, которым требуется проведение ОАК/определение лейкоцитарной формулы. Этот параметр – один из

² % - относительное количество; # - абсолютное количество

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

показателей, помогающих выявить пациентов с имеющимся или развивающимся сепсисом на ранних этапах лечения. Вместе с данными других лабораторных анализов и клинических исследований, этот показатель дает качественную оценку сепсиса на основании анализа проб цельной венозной крови.

2.5 Требования к площадкам проведения исследования

Тестирование с оценкой повторяемости измерений показателей проб цельной крови и точности измерения значений для контрольного материала проводилось на четырех (4) площадках, расположенных в США:

1. Медицинский центр Университета в г. Хакенсак (HUMC), расположенный в г. Хакенсак, штат Нью-Йорк;
2. Медицинский центр Питтсбургского университета (UPMC), расположенный в г. Питтсбург, штат Пенсильвания;
3. Медицинский центр Университета штата Огайо (OSU), расположенный в г. Колумбус, штат Огайо;
4. Отдел гарантии качества клинических исследований (CQA) – внутренняя площадка компании BEC, расположенная в Майами, штат Флорида.

Выбор площадок основывался на ряде факторов, включая, но не ограничиваясь, схожими стандартами оказания медицинской помощи, организацией логистики в гематологических лабораториях и клинических исследованиях, доступностью образцов, наличием программы обеспечения благополучия пациентов или донорства крови, демографическими данными, опытом площадки в области проведения клинических исследований и работы с гематологическими системами производства компании BEC. Кроме того, важным фактором была квалификация персонала и наличие общего одобрения проведения исследований с использованием отработанных образцов Экспертным советом организации.

С внешними площадками были заключены договора на проведение клинического исследования, надлежащим образом оформленные обеими сторонами до момента установки прибора.

До начала сбора данных, сотрудники площадок прошли подготовку по протоколу, которая проводилась представителями Отдела клинических исследований или иными назначенными лицами. Члены персонала каждой площадки проходили ознакомительное тестирование для документального подтверждения их компетентности и успешности подготовки.

 BECKMAN COULTER	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

2.5.1 Площадки, принимавшие участие в исследовании

Медицинский центр Университета в г. Хакенсак (HUMC)	
Главный исследователь и Арбитр А:	Джо Паррилло, д.м.н.
Соисследователь/Координатор исследования:	Кери Бикинг Гэйбриель Прокопио
Лаборанты:	Каушика Ганди, Мария-Елена Эндрюс-Санчез
Арбитр В [нечетные участники]:	Дженифер Кливен, д.м.н.
Арбитр В [четные участники]:	Паарт Д. О. Радж, д.м.н.
Координатор нейтральных посредников:	Патрисия Аракелян
Нейтральный посредник №1 [НВ #1]:	Дебби О'Нэйл
Нейтральные посредники №2 [НВ #2]:	Дэвид Лаи Патрисия Ферранда Питер Канино Барбара Кроули Яна Танкреди
Серийный номер прибора:	BA07077
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [Воспроизведение данных 3.8.0.184]
Медицинский центр штата Огайо (OSU)	
Главный исследователь и Арбитр А:	Эллиотт Крузер, д.м.н.
Арбитр В:	Винсент Эсгуэрра, д.м.н.
Лаборанты:	Марк Джулиан Миад Фартун
Координатор независимых посредников:	Майкл Хилл
Независимые посредники №1 [НВ #1]:	Сабахаттин Байсер Сайак Бхаттачария



Документ:

Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Независимые посредники №2 [НВ #2]:	Джошуа Гармэттер Сара Эванс Натан Уилсон Келли Дански Дайан Берк Брайан Рао Люба Мазанек Тереза Эдвардс Амелия Харгроув Дженифер Фрей Карлос Ариес Моралес Альберто Урибе Ана Маварез Мартинез Кори Роэт
Серийный номер прибора:	AZ46685
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [Воспроизведение данных 3.8.0.184]
Медицинский центр Питтсбургского университета (UPMC)	
Главный исследователь:	Октавия М. Пек Палмер, д.м.н.
Арбитр А:	Раджи Муруган, д.м.н.
Арбитр В:	Али Аль-Хафаджи, д.м.н.
Арбитр:	Дэвид Хуанг, д.м.н.
Лаборанты:	Лиза Холт Лиза Денк Джаннин Акерман Колин Веспиньяни Жанетт Мичем Джон Пэпи Грегори Акеро
Независимые посредники [НВ #1]:	Пэм Сингх Джонатан Стэфаник Меган Жаткевич
Независимые посредники [НВ #2]:	Пэм Сингх Эрин Грэм Мэри Крут, дипломированная медсестра Эрика Агнезе Сара Капп Дэнис Шолль Саумил Мехта

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

	Меган Жаткевич
Серийный номер прибора:	BA07076
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [Воспроизведение данных 3.8.0.184]
Beckman Coulter – Майами – Гарантия качества клинических исследований (CQA)	
Главный исследователь:	Маритца Лаверниа
Лаборант:	Маргарита Перез
Серийный номер прибора:	RBA05014
Версия программного обеспечения:	3.8.0.92 [Воспроизведение данных 3.8.0.184]

2.6 Продолжительность исследования

Табл. 1: Даты проведения тестирования по площадкам

Площадка	Продолжительность исследования
HUMC	Повторяемость измерений показателей цельной крови: 27/07/17-14/08/17 Точность измерения показателей контрольного материала: 24/07/17-02/08/17
OSU	Повторяемость измерений показателей цельной крови: 27/07/17-28/07/17 Точность показателей контрольного материала: неприменимо
UPMC	Повторяемость измерений показателей цельной крови: 11/07/17-19/07/17 Точность измерения показателей контрольного материала: 25/07/17-31/07/17
CQA	Повторяемость измерений показателей цельной крови: 12/06/17-05/07/17 Точность измерения показателей контрольного материала: 17/07/17-21/07/17

3 ЗАДАЧИ

3.1 Задачи исследования

Задачей настоящего исследования была оценка аналитической эффективности параметра MDW, определяемого с использованием гематологической системы DxH 800. Аналитическая эффективность включала оценку точности измерений с использованием системы, т.е. повторяемости и воспроизводимости измерений с

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

использованием контрольного материала, а также профиль повторяемости, составленный с использованием образцов цельной крови.

3.2 Конечные точки исследования

3.2.1 Точность системы – Повторяемость и воспроизводимость:

Конечная точка исследования с проведением тестового случая с определением повторяемости и воспроизводимости измерений достигалась по завершении полного цикла серий анализа контрольного материала (клеточного контроля 6C Plus) в трех репликах, проводившегося ежедневно (утром и днем) на протяжении не менее пяти (5) дней.

3.2.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Цель исследования с проведением тестового случая с определением профиля повторяемости измерений с использованием системы считалась достигнутой по завершении анализа минимум 27 проб цельной крови (которые, по проекту, должны охватывать три (3) диапазона значений MDW) с соблюдением требования к достаточности объема пробы для получения 10 реплик.

3.3 Критерии приемлемости

Табл. 2: Требования по критериям приемлемости

ТЗ (PN 0305410)	Описание требований	Раздел/Тестовый случай процедуры тестирования (PN)
3.1.3.7.3	Повторяемость измерений MDW: $\leq 10\% \text{ CV}$	C03748 / Разделы 9.1 и 9.2
3.1.3.7.9.4	Воспроизводимость измерений MDW: $\leq 15\% \text{ CV}$	C03748 / Раздел 9.2
Таблица 3	Повторяемость результатов подсчета моноцитов (%): от 1.0 до $<5.0 \leq 20.0\% \text{ CV (EFL)}$ от 5.0 до 10.0 $\leq 10.0\% \text{ CV}$ от >10.0 до 25.0 $\leq 10.0\% \text{ CV (EFL)}$ от >25.0 до 50.0 $\leq 5.0\% \text{ CV (EFL)}$ от >50.0 до 100.0 $\leq 3.5\% \text{ CV (EFL)}$ Все требования применимы при $\text{WBC} > 4.0 \times 10^3 / \text{мкл}$	C03748 / Раздел 9.1 (Примечание: Параметр моноцитов был добавлен в анализ по рекомендации FDA)

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

	Повторяемость результатов подсчета моноцитов (#): нет	
--	---	--

4 ПРОЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

Оценка точности измерений с использованием контрольного материала была разработана в соответствии с документом CLSI EP05-A3 «Оценка точности процедур количественных измерений. Утвержденное руководство – Третье издание» (10/2014).

4.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Оценка точности с использованием образцов цельной крови была разработана в соответствии с документами CLSI EP05-A3 «Оценка точности процедур количественного измерения. Утвержденное руководство – Третье издание» (10/2014) и LCS1 H26-A2 «Валидация, верификация и гарантия качества автоматических гематологических анализаторов. Утвержденный стандарт – Второе издание» (01/2014). В этом исследовании пациентам не требовалось сдавать кровь или проходить какие-либо иные процедуры, помимо тех, которые уже были проведены в рамках оказания стандартной медицинской помощи. Данные результатов анализов крови (ОАК с лейкоцитарной формулой) основывались на пробах, взятых после поступления пациента в отделение неотложной помощи или в рамках программ обеспечения благополучия пациентов или донорства крови.

5 ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ И ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗ ПРОЕКТА

5.1 Критерии включения участников

5.1.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

- В настоящем исследовании тестирование проводилось только с использованием контрольного материала, без образцов крови человека;

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

- Для тестирования использовался контрольный материал трех (3) уровней определенных партий клеточного контроля 6C Plus.

5.1.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

- В исследование включались участники любого возраста и любой расовой и этнической принадлежности;
- ОАК с определением лейкоцитарной формулы проводился в пределах 4 часов после забора крови из вены.

5.2 Критерии исключения участников

Критерии исключения подразделяются на две общие категории, описанные ниже:

- *Исключение образцов до проведения анализа/участников до включения в исследование:* эта категория включает недостаточность объема образца и период времени, прошедший с момента взятия образца до анализа, по причине чего образец мог быть исключен до его включения в исследование, исключение из исследования до начала анализа. Такие исключенные пробы/участники не учитывались в общем первоначальном количестве анализируемых объектов;
- *Исключение после включения в исследование:* эта категория включает причины исключения участников или образцов, связанные с ошибками прибора (как описано ниже) или же обнаружением несоответствия уже включенных участников критериям включения. В этом случае, данные по таким участникам или образцам не включались в анализ, но учитывались в общем первоначальном количестве анализируемых участников/образцов.

Исключение образцов до проведения анализа/участников до включения в исследование:

- В образцах и/или отработанных пробах были заметны признаки гемолиза;
- В образцах и/или отработанных пробах были заметны признаки свертывания крови;
- Образцы и/или отработанные пробы, собранные в пробирки с K₂ ЭДТА, с момента взятия (TOD) которых до проведения ОАК и определения лейкоцитарной формулы прошло более 4 часов;
- Пробы, объем которых был недостаточным для завершения тестов, определенных в протоколе;
- Пробы, хранившиеся в холодильнике.

Исключение после включения в исследование:

 BECKMAN Coulter	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

- Участники, которые могли быть включены в исследование, но при этом не соответствовали критериям включения;
- Флаги, выданные прибором, в т.ч. отбракованные результаты и флаги, означающие необходимость в пересмотре результата по MDW (в таких случаях, если в процессе тестирования второй реплики система не выдавала сообщений об ошибках, значения заменялись данными повторного анализа):
 - Нечисловые значения MDW, включая, но не ограничиваясь '.....' и '.....';
 - Сообщения системы, включая, но не ограничиваясь, флагами "R" (необходимость в пересмотре) и "P" (ошибка аспирации);
- Образцы, обработанные не по протоколу (т.е. образцы, хранившиеся в холодильнике, или образцы, с момента взятия которых до повторного тестирования проходило слишком много времени);
- Неправильная идентификация образца;
- Сбой в ежедневном контроле качества, который приводил к отбраковке всех серий, проведенных в период, когда, по мнению исследователей, качество данных, полученных при помощи прибора, не контролировалось;
- Отказ прибора приводил к отбраковке всех серий тестирования образцов до момента документального подтверждения работоспособности прибора.

5.3 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет и требования к информированному согласию

Каждый исследователь соглашался проводить исследование в полном соответствии с принципами, изложенными в Бельмонтском докладе «Этические принципы и руководства по проведению исследований на человеке», сделанном Национальной комиссией ООН по проведению биомедицинских и поведенческих исследований на человека (18 апреля 1979 г.) и включенном в Свод федеральных правил 45 CFR Часть 46 (где применимо) и/или документ Международной конференции по гармонизации ICH E6.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

5.3.1 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет

5.3.1.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость: В данном тестовом случае использовался только контрольный материал. Таким образом, этот раздел неприменим.

5.3.1.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости: Протокол исследования и все данные исследователей были рассмотрены и утверждены Экспертным советом организации/Независимым этическим комитетом. Протокол был утвержден до момента включения участников в исследование. Любые изменения, вносимые в протокол, рассматривались и утверждались Экспертным советом организации/Независимым экспертным комитетом до момента их реализации в исследовании. Все клинические образцы (для внешних площадок) брались под надзором Экспертного совета организации по Протоколу WIRB №20170342.

5.3.2 Процесс получения информированного согласия

5.3.2.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость: В данном тестовом случае использовался только контрольный материал. Таким образом, этот раздел неприменим.

5.3.2.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости: Разрешение на проведения исследования без получения информированного согласия (для внешних площадок) было получено из следующих соображений:

- Исследование соответствовало критериям исключений для неутвержденных медицинских устройств, оговоренным в Своде федеральных правил 21 CFR 812.2(c)(3). Часть 812 неприменима к исследованиям устройств для диагностики;
- Исследование не требовало проведения инвазивных процедур взятия проб, которые несли бы в себе риск для пациента;
- Определение параметра MDW не являлось частью диагностической процедуры;
- В исследовании использовались заново идентифицированные остатки проб, взятых в рамках стандартного клинического ухода;

 BECKMAN COULTER	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

- Участники не проходили процедуры, которые выходили бы за рамки стандартной медицинской помощи;
- Несмотря на то, что образцы сопровождалась клинической информацией, эта информация не предоставлялась исследователям и Заказчику, у которых, таким образом, не было возможности идентифицировать пациента;
- Лица, ухаживавшие за пациентами, не участвовали в исследовании и не предоставляли информацию об этих пациентах тем, кто непосредственно проводил исследование.

На площадке *Beckman Coulter – Майами* – Отдел гарантии качества клинических исследований (Внутренняя площадка) участники подписывали форму информированного согласия, предусмотренную протоколом проведения программы донорства крови компании *Beckman Coulter, Inc.* по Протоколу WIRB № 20150861.

5.4 Прекращение участия

На протяжении всего периода тестирования с оценкой повторяемости измерений показателей цельной крови из исследования не выбыл ни один участник.

6 ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

Табл. 3: Требования по критериям приемлемости

ТЗ (PN 0305410)	Описание требования
3.1.3.7.3	Повторяемость измерений MDW: $\leq 10\%$ CV
3.1.3.7.9.4	Воспроизводимость измерений MDW: $\leq 15\%$ CV

6.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Табл. 4: Требования по критериям приемлемости

ТЗ (PN 0305410)	Описание требования
3.1.3.7.3	Повторяемость измерений MDW: $\leq 10\%$ CV

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Таблица 3	Повторяемость результата подсчета моноцитов (%)*: от 1.0 до <5.0 ≤ 20.0% CV (EFL) от 5.0 до 10.0 ≤ 10.0% CV от >10.0 до 25.0 ≤ 10.0% CV (EFL) от >25.0 до 50.0 ≤ 5.0% CV (EFL) от >50.0 до 100.0 ≤ 3.5% CV (EFL)
	Все требования применимы при WBC>4.0 x10 ³ /мкл
	Повторяемость результата подсчета моноцитов (#)*: нет

*Только для справки

6.3 Калибровка

Калибровка проводилась и подтверждалась на приборе DxH 800 до начала сбора данных. На всех площадках калибровка проводилась с использованием следующего калибратора:

Табл. 5: Калибраторы, использовавшиеся на площадках

Изделие	Артикул	Площадка	Серийный номер	Номер партии	Срок годности	Дата калибровки
SCAL	628026	HUMC	BA07077	113100720	29/03/2017	29/03/2017
		UPMC	BA07076	113100740	27/05/2017	09/05/2017
		OSU	AZ46685	113100740	27/05/2017	16/05/2017
		CQA	RBA05014	113160750	10/06/2017	23/05/2017

6.4 Анализ контроля качества

Контроль качества проводился ежедневно до начала сбора данных. Контроль проводился с использованием клеточного контроля 6C Plus трех уровней и контроля Latron CP-X. Значения были присвоены контрольным материалам только в целях исследования и специфичны для использования MDW в качестве параметра в приложении Sepsis. До начала тестирования мы проводили ежедневный контроль качества и подтверждали его результаты на приборе DxH 800 в соответствии с Инструкцией по использованию.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Для проведения теста с оценкой точности показателей контрольного материала была выделена конкретная партия клеточного контроля 6C Plus (партия наборов № 4212000K, срок годности 19/08/2017).

Табл. 6: Перечень контролей 6C Plus и Latron CP-X, использовавшихся в процессе ежедневного контроля качества

Изделие	Артикул	Площадка	Серийный номер	Номер партии	Срок годности
Клеточный контроль 6C Plus	628027	CQA	RBA05014	4211950K 4211970K 4212020K	22/07/2017 05/08/2017 09/09/2017
		HUMC	BA07077	4211970K 4212020K	05/08/2017 19/08/2017
		UPMC	BA07076	4211970K 4212020K 4212080K 4212140K	05/08/2017 19/08/2017 21/10/2017 09/12/2017
		OSU	AZ46685	4211950K 4211970K 4212020K 4212080K	20/05/2017 05/08/2017 19/08/2017 21/10/2017
Latron CP-X	628024	CQA	RBA05014	4010900F 4010990F	02/02/2018 18/06/2018
		HUMC	BA07077		
		UPMC	BA07076		
		OSU	AZ46685		

6.5 Критерии приемлемости контроля качества

Критерии приемлемости контроля качества устанавливались для каждой партии. Мы строго следовали инструкциям по применению материалов. Для каждой партии устанавливались разные критерии приемлемости контроля качества, которые вводились в прибор при помощи штрих-кода, нанесенного на контрольные материалы каждой партии. На всех площадках во все дни сбора данных результаты контроля качества находились в установленных пределах.

6.6 Работа с реагентами/изделиями и их хранение

Работа с реагентами/материалами и их хранение соответствовали требованиям, определенным в инструкциях по использованию реагента и системы, которые передавались каждой площадке в пакете документов по исследованию. Для проведения исследования с оценкой точности на площадках HUMC, OSU и

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

UPMC использовались разные партии реагентов. Для проведения этого исследования на площадках CQA и OSU использовалась одна и та же комбинация партий реагентов.

Табл. 7: Реагенты, использовавшиеся в процессе проведения исследования

Изделие	Артикул	Площадка	Серийный номер	Номер партии	Срок годности
Дилуэнт *	628017	CQA	RBA05014	3518010**	20/09/2018
		HUMC	BA07077	3518890	03/01/2019
		UPMC	BA07076	3517910	09/09/2018
		OSU	AZ46685	3518010**	20/09/2018
Лизирующий агент для ОАК	628019	CQA	RBA05014	7702001	02/08/2018
		HUMC	BA07077	7705001	04/11/2018
		UPMC	BA07076	7704002	06/10/2018
		OSU	AZ46685	7702003	16/08/2018
Реагент для дифференцировки лейкоцитов*	628020	CQA	RBA05014	3610560**	07/11/2017
		HUMC	BA07077	3610520	08/09/2017
		UPMC	BA07076	3610550	30/10/2017
		OSU	AZ46685	3610560**	07/11/2017
Очиститель	628023	CQA	RBA05014	3911370	13/03/2018
		HUMC	BA07077	3911410	15/03/2018
		UPMC	BA07076	3911420	15/03/2018
		OSU	AZ46685	3911360	03/02/2018

*Реагенты, использовавшиеся для проведения исследования, которые специфичны для площадки

**На площадках CQA и OSU использовалась одна и та же комбинация партий реагентов

6.7 Работа с пробам и их хранение

Работа со всеми реагентами проводилась в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкциях по их применению. Работа с реагентами/изделиями и их хранение соответствовали требованиям, определенным в инструкциях по использованию реагента и системы, которые передавались каждой площадке в пакете документов по исследованию. На площадках проводился мониторинг температуры в помещениях и в холодильниках, результаты которого передавались компании BEC. Формы мониторинга температуры передавались каждой площадке в пакете документов по исследованию.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

7 СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестовый случай	Площадка			
	HUMC	UPMC	OSU	CQA
Ознакомление	~3 дня	~3 дня	~3 дня	~3 дня
Калибровка/Подтверждение	По факту установки	По факту установки	По факту установки	По факту установки
Ежедневные проверки/закрытие системы	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
Контроль качества	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
Оценка точности с использованием образцов цельной крови	9 - 12 образцов (3 – 4 образца на каждый диапазон значений MDW)	9 - 12 образцов (3 – 4 образца на каждый диапазон значений MDW)	6 - 8 образцов (3 – 4 образца на средний и верхний диапазон значений MDW)	3 – 4 образца (3 – 4 образца на нижний диапазон значений)
Оценка точности с использованием контрольного материала	Клеточный контроль 6C Plus (5 дней)	Клеточный контроль 6C Plus (5 дней)	–	Клеточный контроль 6C Plus (дней)

8 ТЕСТИРОВАНИЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1 Требования к пробам

8.1.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

Для проведения исследования в нем должны были принять участие минимум три (3) площадки. Флаконы с клеточным контролем 6C Plus анализировались в трех репликах ежедневно дважды в день (утром и днем) на протяжении не менее пяти (5) дней.

8.1.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

От каждой площадки требовалось включить в исследование 9-12 образцов со значениями MDW, попадающими в определенный диапазон, чтобы получить достаточное распределение показателей MDW. Однако для того, чтобы обеспечить соблюдение этого требования для целевого диапазона значений MDW < 20 на площадке OSU, мы привлекли к проведению исследования внутреннюю площадку Компании (CQA).

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

8.2 Метод сравнения

Требование неприменимо к тестовым случаям с оценкой точности измерения показателей контрольных материалов и повторяемости измерений показателей цельной крови.

8.3 Метод исследования

8.3.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

Целью данного тестового случая была проверка точности измерения MDW, определяемого при помощи гематологического анализатора DxH 800 с использованием контрольного материала. Точность измеренных устройством показателей оценивалась с точки зрения повторяемости и воспроизводимости измерений. Для проведения этого тестового случая в исследовании должны были принять участие минимум три (3) площадки. Клеточный контроль 6C Plus трех уровней анализировался в режиме исследования в трех репликах ежедневно дважды в день (утром и днем) на протяжении не менее пяти (5) дней.

Площадки		
NUMC	UPMC	CQA
3 реплики до полудня / 3 реплики после полудня 5 дней	3 реплики до полудня / 3 реплики после полудня 5 дней	3 реплики до полудня / 3 реплики после полудня 5 дней

8.3.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Целью данного тестового случая была проверка точности измерения MDW, определяемого при помощи гематологического анализатора DxH 800 с использованием цельной крови. Точность измеренных устройством показателей оценивалась с точки зрения повторяемости измерений MDW на различных уровнях. Образцы анализировались в режиме повторяемости в десяти (10) репликах. Однако мы анализировали и те пробы, объема которых было недостаточно для получения десяти (10) реплик. В случае недостаточности объема проб, для исследования с оценкой повторяемости мы использовали образцы, взятые у участников, включенных в Исследование с оценкой клинической точности (PN C03747).

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Целевые диапазоны MDW	Площадка			
	HUMC	UPMC	OSU	CQA
<20	3-4 образцов	3-4 образцов	NA	3-4 образцов
20 – 25	3-4 образцов	3-4 образцов	3-4 образцов	NA
>25	3-4 образцов	3-4 образцов	3-4 образцов	NA

NA: неприменимо

8.4 Материалы для исследования

Компания *Beckman Coulter* предоставляла материалы для исследования, расходные материалы и пробы в количестве, достаточном для завершения исследования. Площадки вели инвентаризационные описи этих материалов и проводили их сверку по протоколу PN C03747, результаты которой оформлялись документально.

По завершении тестовых случаев все неиспользованные материалы утилизировались согласно рекомендациям, данным в инструкциях по их применению. В случае, если материалы утилизировались непосредственно на площадке, исследователь предоставлял заказчику подписанный протокол утилизации в виде Журнала учета материалов, который хранится в документах лабораторий на всех площадках.

9 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И НЕДОСТАТКИ УСТРОЙСТВА

Пункт неприменим.

10 Качество данных

10.1 Гарантия качества данных

Процесс управления данными определен в Руководствах по управлению данными для Оценки клинической эффективности прибора DxH 800 № PN C03748.

Для того, чтобы обеспечить надлежащее качество данных, собиравшихся в процессе исследования, проводились промежуточные проверки и мониторинг со стороны независимых посредников и отправлялись запросы на предоставление данных.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

10.2 Исключение участников

10.2.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость:

Данное тестирование проводилось с использованием только контрольного материала без образцов крови человека.

10.2.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости:

Образец, взятый у одного (1) участника был исключен из анализа в тестовом случае с определением профиля точности (Табл. 8). В случае, если параметр MDW для одной или нескольких реплик был помечен флагом, и при этом объем пробы позволял провести повторный анализ, мы проводили дополнительные серии, данные по которым включались в анализ вместо данных по помеченным сериям. В дополнение к этому, в Таблице 9 представлены данные по исключенным репликам и причины их исключения.

Табл. 8: Включение и исключение участников

Участники, включенные в исследование	
37	
Участники, исключенные из исследования	
Идентификатор	Причина исключения
UPMC-SEP-0175	6 из 10 реплик были помечены флагами (.....) для MDW
Итого протестировано	
36	

Табл. 9: Данные, исключенные из тестового случая Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Имя файла	Идентификатор участника	Название площадки	Реплика	Причина исключения
2017-06-12T12-04-42_CQA-PIV-0004_00056_132	BCI-0008	Beckman	3	Помеченная серия MDW - присутствие мусора [.....]
2017-07-27T14-17-17_HUMC-PIV-2049_00474_2995	HUMC-SEP-0257	HUMC	10	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-09T15-16-38_HUMC-PIV-	HUMC-SEP-0525	HUMC	9	Помеченная серия MDW [21.17] R



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Имя файла	Идентификатор участника	Название площадки	Реплика	Причина исключения
2293_00001_3431				(результат необходимо пересмотреть)
2017-08-10T14-37-45_HUMC-PIV-2315_00471_3481	HUMC-SEP-0560	HUMC	8	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-10T14-39-41_HUMC-PIV-2315_00471_3482	HUMC-SEP-0560	HUMC	9	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-10T14-41-58_HUMC-PIV-2315_00471_3483	HUMC-SEP-0560	HUMC	10	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-11T14-35-04_HUMC-PIV-2340_00001_3564	HUMC-SEP-0601	HUMC	10	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-14T12-26-46_HUMC-PIV-2355_00001_3600	HUMC-SEP-0603	HUMC	9	Помеченная серия MDW [.....]
2017-08-14T12-29-03_HUMC-PIV-2355_00001_3601	HUMC-SEP-0603	HUMC	10	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-27T13-08-45_OSU-PIV-0858_00001_1500	OSU-SEP-0435	OSU	5	Помеченная серия MDW - присутствие мусора [.....]
2017-07-27T13-09-33_OSU-PIV-0858_00001_1501	OSU-SEP-0435	OSU	6	Помеченная серия MDW - присутствие мусора [.....]
2017-07-27T13-11-08_OSU-PIV-0858_00001_1503	OSU-SEP-0435	OSU	8	Помеченная серия MDW - присутствие мусора [.....]
2017-07-27T13-13-04_OSU-PIV-0858_00001_1505	OSU-SEP-0435	OSU	10	Помеченная серия MDW - присутствие мусора [.....]
2017-07-27T13-21-54_OSU-PIV-0859_00001_1513	OSU-SEP-0436	OSU	8	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-27T14-41-15_OSU-PIV-0867_00001_1545	OSU-SEP-0438	OSU	13	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-28T14-19-57_OSU-PIV-0898_00001_1617	OSU-SEP-0440	OSU	10	Помеченная серия подсчета моноцитов [0.4] R
2017-07-14T16-42-38_UPMC-PIV-0386_00021_1066	UPMC-SEP-0175	UPMC	2	Помеченная серия MDW [27.45] P (ошибка аспирации)
2017-07-14T16-43-21_UPMC-PIV-0386_00021_1067	UPMC-SEP-0175	UPMC	3	Помеченная серия MDW [24.68] R
2017-07-14T16-46-10_UPMC-PIV-0386_00021_1071	UPMC-SEP-0175	UPMC	7	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-14T16-47-50_UPMC-PIV-0386_00021_1072	UPMC-SEP-0175	UPMC	8	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-14T16-49-30_UPMC-PIV-0386_00021_1073	UPMC-SEP-0175	UPMC	9	Помеченная серия MDW [22.80] P
2017-07-14T16-51-45_UPMC-PIV-0386_00021_1074	UPMC-SEP-0175	UPMC	10	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-25T16-14-04_UPMC-PIV-0510_00021_1401	UPMC-SEP-0228	UPMC	9	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-25T16-30-33_UPMC-PIV-0511_00076_1405	UPMC-SEP-0229	UPMC	2	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-19T15-40-18_UPMC-PIV-0454_00126_1279	UPMC-SEP-0505	UPMC	7	Помеченная серия MDW [.....]
2017-07-11T17-30-35_UPMC-PIV-0319_00501_930	UPMC-SEP-0510	UPMC	2	Помеченная серия MDW [22.06] P

 BECKMAN Coulter	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

10.3 Отклонения от протокола/Дисперсия/Наблюдения

10.3.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость:

В процессе исследования с оценкой точности показателей контрольных материалов на площадках HUMC, OSU и UPMC использовались различные наборы партий дилуэнта, реагента для дифференцировки лейкоцитов. На площадках CQA и OSU использовалась одна и та же комбинация партий реагентов. Такое распределение было частью протокола проведения Исследования Sepsis (сепсис) и является компонентом изменчивости, присутствия которого требует FDA.

- Отклонение было зафиксировано на площадке HUMC, на которой использовавшиеся партии дилуэнта и реагента для дифференцировки лейкоцитов не были частью партии, выделенной для исследования;
- Это отклонение от протокола не повлияло на ход тестирования с оценкой точности контрольных материалов, поскольку на площадке использовались материалы из партий, не использовавшихся на других площадках.

10.3.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости:

10.3.2.1 В период тестирования на площадке HUMC использовались неправильные партии дилуэнта и реагента для дифференцировки лейкоцитов. Это отклонение от протокола не повлияло на ход тестирования с оценкой точности показателей цельной крови, поскольку на площадке использовались материалы из партий, не использовавшихся на других площадках.

10.3.2.2 В ходе исследования на площадке CQA был сгенерирован отчет SAR 9353-0028. В нескольких сериях, проведенных в режиме тестирования CD, система выдала ложное сообщение о высокой степени загрязнения проб, вследствие чего результаты по MDW были завышены, а вариация результатов усилилась. Проблема наблюдалась при анализе проб, взятых у пациентов, и в режиме повторяемости. Для решения этой проблемы была выпущена новая версия алгоритма ALGORITHM-S-BARRACUDA-INT-V1R0-1617. Все файлы по образцам были проанализированы повторно по алгоритму в новой версии. Если система вновь выдавала сообщение о присутствии мусора в пробе, результаты этой серии

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

исключались (см. Табл. 9). Результаты с ошибками, предоставленные на рассмотрение группе разработки алгоритмов, были классифицированы как отбракованные по результатам предварительного рассмотрения и в исследование не включались (см. Табл. 10).

Табл. 10: Результаты, исключенные по отчету SAR 9353-0028

Имя файла	Идентификатор участника	Площадка	Реплика	Идентификатор пробы
2017-06-12T11-02-52_CQA-PIV-0001_00056_99	BCI-0005	Beckman	1	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-03-31_CQA-PIV-0001_00056_100	BCI-0005	Beckman	2	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-04-18_CQA-PIV-0001_00056_101	BCI-0005	Beckman	3	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-04-59_CQA-PIV-0001_00056_102	BCI-0005	Beckman	4	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-05-41_CQA-PIV-0001_00056_103	BCI-0005	Beckman	5	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-06-27_CQA-PIV-0001_00056_104	BCI-0005	Beckman	6	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-07-09_CQA-PIV-0001_00056_105	BCI-0005	Beckman	7	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-07-48_CQA-PIV-0001_00056_106	BCI-0005	Beckman	8	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-08-38_CQA-PIV-0001_00056_107	BCI-0005	Beckman	9	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-09-37_CQA-PIV-0001_00056_108	BCI-0005	Beckman	10	CQA-PIV-0001
2017-06-12T11-21-48_CQA-PIV-0002_00056_109	BCI-0006	Beckman	1	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-22-31_CQA-PIV-0002_00056_110	BCI-0006	Beckman	2	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-23-14_CQA-PIV-0002_00056_111	BCI-0006	Beckman	3	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-23-57_CQA-PIV-0002_00056_112	BCI-0006	Beckman	4	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-24-41_CQA-PIV-0002_00056_113	BCI-0006	Beckman	5	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-25-23_CQA-PIV-0002_00056_114	BCI-0006	Beckman	6	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-26-05_CQA-PIV-0002_00056_115	BCI-0006	Beckman	7	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-26-46_CQA-PIV-0002_00056_116	BCI-0006	Beckman	8	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-27-28_CQA-PIV-0002_00056_117	BCI-0006	Beckman	9	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-28-33_CQA-PIV-0002_00056_118	BCI-0006	Beckman	10	CQA-PIV-0002
2017-06-12T11-51-46_CQA-PIV-0002_00056_129	BCI-0006	Beckman	11	CQA-PIV-0002
2017-06-20T11-18-28_CQA-PIV-0024_00056_196	BCI-0028	Beckman	1	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-19-18_CQA-PIV-0024_00056_197	BCI-0028	Beckman	2	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-19-59_CQA-PIV-0024_00056_198	BCI-0028	Beckman	3	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-20-44_CQA-PIV-0024_00056_199	BCI-0028	Beckman	4	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-21-28_CQA-PIV-0024_00056_200	BCI-0028	Beckman	5	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-22-11_CQA-PIV-0024_00056_201	BCI-0028	Beckman	6	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-23-39_CQA-PIV-0024_00056_203	BCI-0028	Beckman	7	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-24-23_CQA-PIV-0024_00056_204	BCI-0028	Beckman	8	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-25-22_CQA-PIV-0024_00056_205	BCI-0028	Beckman	9	CQA-PIV-0024
2017-06-20T11-32-22_CQA-PIV-0024_00056_206	BCI-0028	Beckman	10	CQA-PIV-0024

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

11 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

11.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость:

Анализ данных проводился в соответствии с документом EP05-A3. Компоненты дисперсии мы оценивали по методу ограниченного максимального правдоподобия (REML) по процедуре Proc Varcomp. Данные анализировались по площадкам и по всем площадкам вместе. Компоненты дисперсии оценивались для всех источников вариации на основании гнездовых структур. Стандартные отклонения и коэффициенты вариации рассчитывались на основании оценок компонентов дисперсии. Вариация в пределах площадки рассчитывалась как сумма всех компонентов дисперсии повторяемости измерений между сериями и между днями. Воспроизводимость измерений по всем площадкам вместе рассчитывалась как сумма всех компонентов дисперсии повторяемости измерений между сериями, между днями и между площадками. Вариации повторяемости измерений сопоставлялись с критериями приемлемости для повторяемости. Вариация значений в пределах площадки и вариация воспроизводимости измерений (%CV) сопоставлялись с критериями приемлемости для воспроизводимости.

11.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости:

Стандартные отклонения и коэффициенты вариации рассчитывались по пробам. Результат сопоставлялся с критериями приемлемости для повторяемости измерений. В дополнение к этому, мы создавали профиль точности для параметров MDW, процентное отношение моноцитов (MO%) и абсолютное количество моноцитов (MOc).

Оценочные профили

Профили точности для всех параметров создавались согласно требованиям документов H26-A2 и EP05-A3. Для каждой пробы рассчитывалось среднее значение, стандартное отклонение и CV%. Связь между средним значением и CV% в любой точке диапазона измерений моделировалась в виде профиля точности повторяемости измерений. Профили рассчитывались с использованием всех проб. Среднее значение представляло собой диапазон, в то время как показатель CV% отображал эффективность повторяемости. Мы комбинировали данные по многим площадкам, приборам и множеству дней, чтобы включить в расчет профилей все пробы.

Для моделирования профиля использовалась следующая линейная функция:

 BECKMAN COULTER	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
--	--	--------------------------------------

$$CV = b_1 + b_2 \text{ средн.} + e$$

где b_1 и b_2 – параметры модели, а e – случайная ошибка. Алгоритм Гаусса–Ньютона, включенный в процедуру PROC NLIN ПО SAS 9.3 (2002-2010 SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина (NC), США), использовался для получения оценки наименьших квадратов параметра и стандартных ошибок метода их определения.

Эффективность повторяемости измерений

Эффективность повторяемости измерений (CV%) рассчитывалась по профилю для разных значений пограничной величины и в точках 25-го, 50-го и 75-го процентилей параметров по следующей формуле:

$$CV = b_1 + b_2 M$$

где CV – оцененный коэффициент вариации повторяемости измерений, M – значение пограничной величины или точка процентиля, а b_1 и b_2 – оцененные значения параметров модели.

Стандартная ошибка CV основана на дисперсии и ковариации b_1 и b_2 . Верхний предел CV рассчитывался по формуле:

$$UL = CV + t_{\alpha, df} se(CV)$$

где t – статистический показатель, рассчитанный по распределению Стьюдента, $\alpha = 0.05$ (соответствует 95%-ному доверительному интервалу), df – степени свободы, а $se(CV)$ – стандартная ошибка.

Как отмечалось выше, повторяемость оценивалась в точках 25-го, 50-го и 75-го процентилей для каждого параметра при разных значениях пограничной величины с использованием профилей по каждому отдельно взятому параметру. Верхний предел 95% интервала оцененного %CV в каждой точке принятия решения/точке процентиля сравнивался со спецификацией. Результаты соответствовали критериям приемлемости, если верхний предел %CV был меньше значения, определенного в спецификации.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

11.3 Итоговые демографические данные

11.3.1 Точность измерений с использованием системы – Повторяемость и воспроизводимость

Для проведения данного исследования использовались только контрольные материалы. Таким образом. Этот раздел неприменим.

11.3.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Ниже в таблицах приведены демографические данные по исследованию с составлением профиля повторяемости измерений, полученные по взятым в работу и проанализированным образцам. Демографические данные по 36 образцам, собранным и проанализированным на предмет повторяемости измерений с использованием цельной крови, приведены в таблицах с Табл. 11 по Табл. 13.

Табл. 11: Пол участников исследования «Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости»

Возраст	Женщины	Мужчины	Пол не указан	Итого
Юноши и девушки в возрасте 18-21 лет	0	0	0	0
Взрослые в возрасте 22-65 лет	16	8	0	24
В старческом возрасте 66-89 лет	3	6	0	9
Защищенные ≥ 90	0	0	3	3
Итого	19	14	3	36
Минимум (лет)	25	26		25
Максимум (лет)	78	88		88
Средний	47	59		52

В связи с требованиями Экспертного совета организации, при расчете среднего возраста не учитывались пациенты старше 89 лет.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Табл. 12: Расовая принадлежность участников исследования «Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости»

ВОЗРАСТ	Светлокожие	Темнокожие или афроамериканцы	Азиаты	Американские индейцы или коренное население Аляски	Коренные гавайцы или коренное население прочих Тихоокеанских островов	Не указана	Итого
Юноши и девушки в возрасте 18-21 лет	0	0	0	0	0	0	0
Взрослые в возрасте 22-65 лет	12	5	0	0	0	7	24
В старческом возрасте 66-89 лет	8	1	0	0	0	0	9
Огражденные ≥ 90						3	3
						Итого	36

Табл. 13: Этническая принадлежность участников исследования «Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости»

ВОЗРАСТ	Испанцы или латиноамериканцы	Прочие этнические группы	Не указана	Итого
Юноши и девушки в возрасте 18-21 лет	0	0	0	0
Взрослые в возрасте 22-65 лет	6	16	2	24
В старческом возрасте 66-89 лет	0	9	0	9
Огражденные ≥ 90			3	3
			Итого	36

11.4 Однородность данных

11.4.1 Точность измерений с использованием системы - Повторяемость и воспроизводимость

Для проведения анализа мы комбинировали данные по контрольным материалам, полученные на всех трех площадках.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

11.4.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Основываясь на проекте исследования, для составления профиля повторяемости измерений мы объединили данные, собранные на всех трех площадках. Сбор данных на площадках проводился по одному и тому же протоколу тестирования с использованием одних и тех же контрольных материалов и реагентов, используемых в приборе, выпуск которых был утвержден. Вариация от партии к партии не должна была повлиять на однородность собираемых данных.

11.5 Результаты анализов данных

11.5.1 Точность измерений с использованием системы - Повторяемость и воспроизводимость

Точность показателей контролей всех уровней, измеренных при помощи системы, была схожей на всех отдельно взятых площадках, как показано в таблицах с Табл. 15 по Табл. 17 в сравнении с эффективностью системы по всем площадкам вместе (Табл. 14). Повторяемость и воспроизводимость измерений составляли <4 CV%.

Табл. 14: Точность измерений с использованием системы – повторяемость и воспроизводимость измерений по всем площадкам вместе

			Повторяемость					Между сериями		Между днями		Между площадками		Воспроизводимость				
Уровень контроля	Параметр	Количество (N)	Среднее	SD	CV %	Допустимый предел (CV%)	Вывод	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	Допустимый предел (CV%)	Вывод	
Уровень 1	MDW	90	33.74	1.17	3.48	10.00	успешно	0.54	1.61	0.00	0.00	0.12	0.36	1.30	3.86	15.00	успешно	
Уровень 2	MDW	90	35.74	0.80	2.24	10.00	успешно	0.10	0.28	0.00	0.00	0.20	0.57	0.83	2.32	15.00	успешно	
Уровень 3	MDW	90	36.20	0.87	2.41	10.00	успешно	0.00	0.00	0.36	1.00	0.07	0.19	0.95	2.62	15.00	успешно	

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Табл. 15: Точность измерений с использованием системы – повторяемость и воспроизводимость измерений по отдельно взятым площадкам – площадка CQA компании Beckman

Уровень контроля	Параметр	Количество	Среднее	Повторяемость				Между сериями		Между днями		SD	CV%	В пределах площадки	
				SD	CV%	Допустимый предел (CV%)	Вывод	SD	CV%	SD	CV%			Допустимый предел (CV%)	Вывод
Уровень 1	MDW	30	33.67	1.13	3.34	10.00	успешно	0.41	1.21	0.28	0.83	1.23	3.65	15.00	успешно
Уровень 2	MDW	30	35.68	0.64	1.78	10.00	успешно	0.47	1.32	0.00	0.00	0.79	2.22	15.00	успешно
Уровень 3	MDW	30	36.41	1.03	2.83	10.00	успешно	0.00	0.00	0.00	0.00	1.03	2.83	15.00	успешно

Табл. 16: Точность измерений с использованием системы – повторяемость и воспроизводимость измерений по отдельно взятым площадкам – площадка HUMC

Уровень контроля	Параметр	Количество	Среднее	Повторяемость				Между сериями		Между днями		SD	CV%	В пределах площадки	
				SD	CV%	Допустимый предел (CV%)	Вывод	SD	CV%	SD	CV%			Допустимый предел (CV%)	Вывод
Уровень 1	MDW	30	33.47	1.21	3.61	10.00	успешно	0.45	1.35	0.00	0.00	1.29	3.86	15.00	успешно
Уровень 2	MDW	30	35.52	0.82	2.32	10.00	успешно	0.00	0.00	0.00	0.00	0.82	2.32	15.00	успешно
Уровень 3	MDW	30	35.95	0.66	1.84	10.00	успешно	0.00	0.00	0.47	1.31	0.81	2.26	15.00	успешно

Табл. 17: Точность измерений с использованием системы – повторяемость и воспроизводимость измерений по отдельно взятым площадкам – площадка UPMC

Уровень контроля	Параметр	Количество	Среднее	Повторяемость				Между сериями		Между днями		SD	CV%	В пределах площадки	
				SD	CV%	Допустимый предел (CV%)	Вывод	SD	CV%	SD	CV%			Допустимый предел (CV%)	Вывод
Уровень 1	MDW	30	34.07	1.19	3.49	10.00	успешно	0.45	1.33	0.53	1.54	1.38	4.04	15.00	успешно
Уровень 2	MDW	30	36.01	0.81	2.25	10.00	успешно	0.00	0.00	0.00	0.00	0.81	2.25	15.00	успешно
Уровень 3	MDW	30	36.25	0.86	2.36	10.00	успешно	0.00	0.00	0.48	1.32	0.98	2.71	15.00	успешно

11.5.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Точность измерений с использованием системы была продемонстрирована путем проведения анализа реплик (n=10) в режиме повторения



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

гематологического анализатора DxH 800. На каждой площадке для каждого установленного диапазона целевого параметра (MDW) анализировалось минимум три (3) пробы. В связи с поступившим запросом FDA, мы также проводили анализ с определением относительного и абсолютного количества моноцитов, данные которого использовались только в информационных целях.

Мы получили 36 различных оценок параметра CV (по одному для каждой пробы). Разница в этих оценках CV отображала статистическую вариацию между пробами и являлась веским доказательством того, что системы способна работать в соответствии с критериями приемлемости. Повторяемость измерений по пробам рассчитывалась путем определения среднего значения, SD и CV%. Показатель CV% аналита соответствовал критериям приемлемости, как показано в Табл. 18. Некоторые параметры (например, абсолютное количество моноцитов) не имели спецификаций ни для одного из уровней. Результат "NA" («неприменимо») в таблице указывает на то, что для этого параметра на соответствующем уровне спецификации отсутствуют.

Для того, чтобы обратиться к любому спорному моменту в статистике, мы провели анализ с составлением профиля точности для 36 проб (при $n=10$). Повторяемость оценивалась в точке 25-го, 50-го и 75-го перцентилей с использованием подхода с составлением профиля точности по параметрам MDW, MO% и MO_c, как показано на рисунках с Рис. 1 по Рис. 3.

Оцененный показатель CV%, верхний 95%-ный предел в точке каждого перцентиля и значения пограничной величины приведены в таблицах с Табл. 19 по Табл. 22. Показатель CV% для MDW был схожим в точках всех перцентилей и при всех значениях пограничной величины (< 6%). Таким образом. Эффективность параметра MDW оказалась приемлемой.

Табл. 18: Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Аналит	Ед. изм.	Идентификатор пробы	Кол-во (N)	Среднее	SD	CV%	Допустимый предел ($\leq$ CV%)	Вывод
MO	%	BCI-0007	10	6.63	0.3164	4.77	10.00	успешно
MO	%	BCI-0008	9	10.06	0.3600	3.58	10.00	успешно
MO	%	BCI-0038	10	8.19	0.3229	3.94	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0257	9	15.81	0.3768	2.38	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0384	10	8.80	0.3728	4.33	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0467	10	7.19	0.3552	4.94	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0525	9	16.09	0.4192	2.60	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0546	10	6.52	0.3699	5.98	10.00	успешно
MO	%	HUMC-SEP-0557	10	10.74	0.5253	4.89	10.00	успешно



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Аналит	Ед. изм.	Идентификатор пробы	Кол-во (N)	Среднее	SD	CV%	Допустимый предел (<= CV%)	Вывод
МО	%	HUMC-SEP-0500	7	5.36	0.2598	4.85	10.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0575	10	6.09	0.4251	6.98	10.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0600	10	4.02	0.1870	4.65	20.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0601	9	5.20	0.2751	5.29	10.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0602	10	8.00	0.5151	6.44	10.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0603	8	9.92	0.3120	3.24	10.00	успешно
МО	%	HUMC-SEP-0604	10	5.75	0.2803	4.87	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0401	10	14.67	0.4070	2.77	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0436	6	12.25	1.0080	8.23	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0438	9	6.39	0.3715	5.81	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0437	10	8.46	0.4480	5.29	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0438	13	8.05	0.4124	5.13	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0439	10	10.31	0.3457	3.35	10.00	успешно
МО	%	OSU-SEP-0440	10	29.06	1.2349	4.25	5.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0157	10	7.53	0.3553	4.72	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0164	11	4.72	0.1726	3.65	20.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0171	10	8.84	0.2925	3.31	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0228	10	1.98	0.1331	6.73	20.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0229	9	4.75	0.1855	3.91	20.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0504	11	14.14	0.4644	3.28	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0505	10	8.51	0.3175	3.73	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0506	11	4.81	0.2187	4.54	20.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0507	11	4.47	0.2420	5.41	20.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0508	11	11.93	0.4490	3.78	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0509	11	5.81	0.2913	5.20	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0510	10	10.35	0.4329	4.18	10.00	успешно
МО	%	UPMC-SEP-0511	10	4.83	0.2610	5.82	20.00	успешно
МО	10 ³ клеток/мкл	BCI-0007	10	0.39	0.0192	4.88	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	BCI-0008	9	0.59	0.0226	3.82	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	BCI-0038	10	0.40	0.0194	4.87	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0257	9	1.82	0.0485	3.01	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0384	10	0.43	0.0211	4.94	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0487	10	0.87	0.0433	4.98	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0525	9	0.72	0.0190	2.63	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0546	10	0.51	0.0321	6.28	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0557	10	0.80	0.0339	4.24	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0560	7	0.77	0.0478	6.20	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0575	10	0.71	0.0489	6.89	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0600	10	0.51	0.0239	4.70	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0601	9	0.46	0.0243	5.23	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0602	10	0.48	0.0276	5.80	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0603	8	0.45	0.0175	3.87	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	HUMC-SEP-0604	10	0.30	0.0130	4.34	NA	NA
МО	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0401	10	0.75	0.0260	3.45	NA	NA

Стр. 41 из 52

Конфиденциальная информация компании Beckman Coulter, Inc.
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0



Документ:

Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Аналит	Ед. изм.	Идентификатор пробы	Кол- во (N)	Средне е	SD	CV%	Допустимый предел (с+ CV%)	Вывод
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0435	6	0.59	0.0448	7.60	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0436	9	0.68	0.0454	6.66	NA	NNA
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0437	10	0.89	0.0470	5.26	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0438	13	0.35	0.0181	5.24	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0439	10	0.73	0.0245	3.36	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	OSU-SEP-0440	10	0.38	0.0120	3.17	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0157	10	1.07	0.0506	4.72	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0164	11	0.40	0.0136	3.41	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0171	10	1.24	0.0418	3.38	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0228	10	0.56	0.0367	6.59	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0229	9	0.73	0.0329	4.52	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0504	11	0.78	0.0292	3.74	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0505	10	0.47	0.0196	4.22	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0506	11	0.28	0.0127	4.50	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0507	11	0.50	0.0261	5.23	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0508	11	0.62	0.0252	4.06	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0509	11	0.49	0.0280	5.68	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0510	10	0.57	0.0219	3.80	NA	NA
MO	10 ³ клеток/мкл	UPMC-SEP-0511	10	0.23	0.0131	5.68	NA	NA
MDW	Канал	BCI-0007	10	16.96	0.6732	3.97	10.00	успешно
MDW	Канал	BCI-0008	9	16.01	0.4761	2.97	10.00	успешно
MDW	Канал	BCI-0038	10	16.19	0.9862	6.09	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0257	9	27.35	0.6685	3.17	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0384	10	28.62	1.2774	4.43	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0467	10	36.93	0.9826	2.66	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0525	8	22.02	0.8341	3.79	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0546	10	18.87	1.5596	8.26	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0557	10	22.18	1.4220	6.41	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0560	7	18.66	1.1456	6.14	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0575	10	20.27	0.8607	4.25	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0600	10	21.85	1.2858	5.88	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0601	9	16.56	1.0270	6.20	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0602	10	15.84	1.3701	8.65	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0603	8	17.68	1.2918	7.31	10.00	успешно
MDW	Канал	HUMC-SEP-0604	10	17.12	0.6868	4.01	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0401	10	19.94	0.8946	4.49	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0435	6	31.80	2.1101	6.64	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0436	9	24.00	0.8290	3.44	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0437	10	28.35	1.3522	4.77	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0438	13	23.00	1.0405	4.52	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0439	10	20.85	0.8960	4.30	10.00	успешно
MDW	Канал	OSU-SEP-0440	10	28.35	1.3710	5.20	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0157	10	28.21	2.4034	8.52	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0164	11	25.85	1.4421	5.56	10.00	успешно

Стр. 42 из 52

Конфиденциальная информация компании Beckman Coulter, Inc.
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0



Документ:

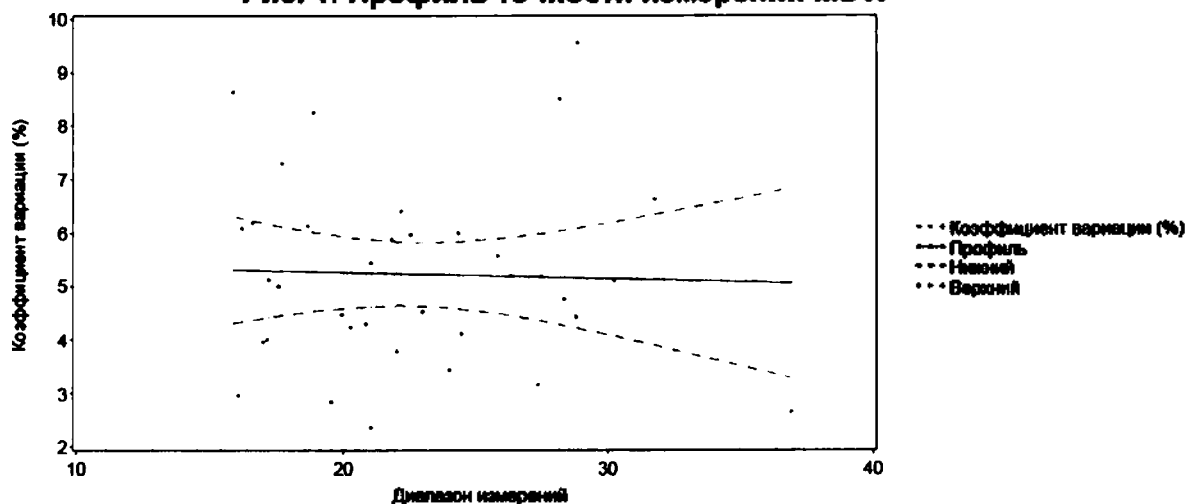
Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Аналит	Ед. изм.	Идентификатор пробы	Ко- ло (N)	Средне е	SD	CV%	Допустимый предел ($\leq CV\%$)	Выход
MDW	Канал	UPMC-SEP-0171	10	27.49	1.4290	5.20	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0228	10	28.88	2.7637	9.57	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0229	9	30.24	1.5488	5.12	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0504	11	17.18	0.8811	5.13	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0505	10	19.55	0.5580	2.85	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0506	11	17.54	0.8785	5.01	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0507	11	21.03	1.1474	5.48	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0508	11	21.06	0.4983	2.37	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0509	11	24.34	1.4536	6.01	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0510	10	24.47	1.0095	4.13	10.00	успешно
MDW	Канал	UPMC-SEP-0511	10	22.54	1.3481	5.98	10.00	успешно

Рис. 1. Профиль точности измерений MDW





Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Рис. 2. Профиль точности измерений уровня моноцитов (%)

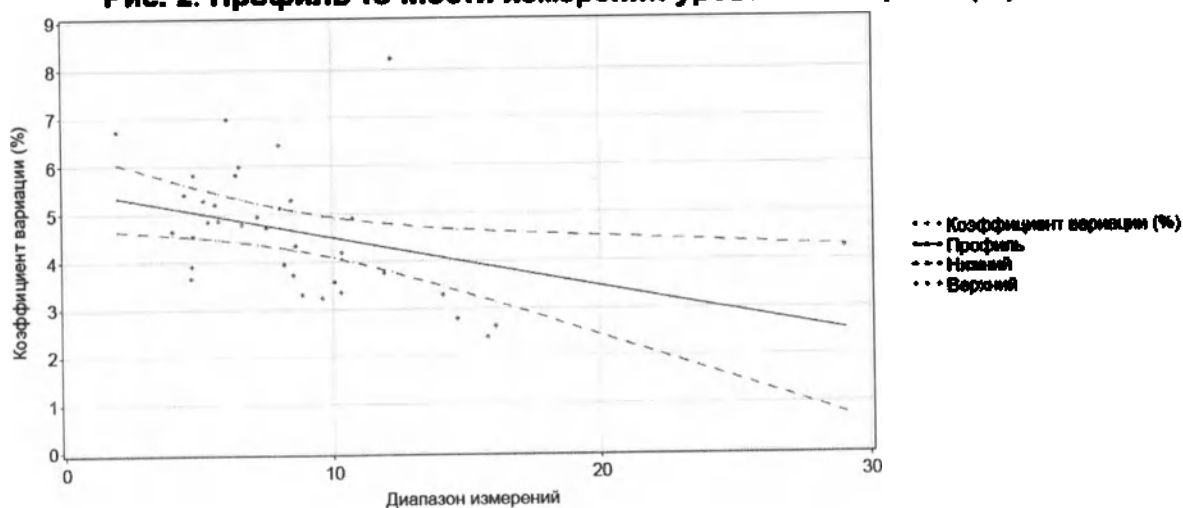


Рис. 3. Профиль точности определения абсолютного количества моноцитов

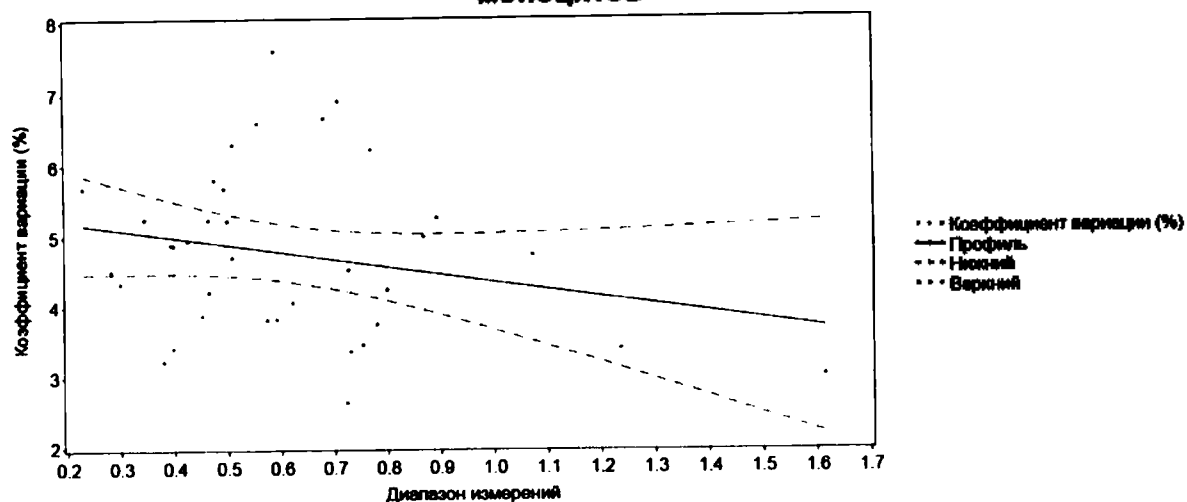


Табл. 19: Итоги

Аналит	Общее кол-во	Min	Max
MDW	354	13.98	38.95
*МО (абсолютное количество)	353	0.21	1.72



Документ:

Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Аналит	Общее кол-во	Min	Max
МО (относительное количество)	354	1.77	31.01

*Одна реплика, помеченная флагом [R], была исключена

Табл. 20: Оцененные параметры повторяемости измерений показателей
цельной крови

Аналит	Параметр	Оценка	Стандарт ная ошибка	Нижний	Верхний	Корреляци я
MDW	b1	5.5074	1.3361	2.7920	8.2227	1.0000
	b2	-0.0120	0.0575	-0.1289	0.1049	-0.9756
МО (абсолютное количество)	b1	5.4088	0.4855	4.4221	6.3955	1.0000
	b2	-1.0620	0.7161	-2.5172	0.3932	-0.9147
МО (относительное количество)	b1	5.5458	0.4152	4.7021	6.3896	1.0000
	b2	-0.1040	0.0415	-0.1883	-0.0196	-0.8765

Табл. 21: Характеристики точности измерений в точках разных
процентилей для составления профиля точности

				95%-ные доверительные пределы	
Аналит	Проценти ль	Уровень	CV%	Нижний	Верхний
MDW	p25	18.17	5.29	4.49	6.08
	p50	21.93	5.24	4.64	5.85
	p75	26.85	5.19	4.41	5.96
МО (абсолютное количество)	p25	0.44	4.94	4.46	5.42
	p50	0.57	4.81	4.40	5.21
	p75	0.74	4.62	4.19	5.06
МО (относительное количество)	p25	5.48	4.98	4.48	5.47
	p50	8.02	4.71	4.30	5.12
	p75	10.33	4.47	4.05	4.90

Табл. 22: Характеристики точности измерений при различных значениях
пограничной величины

				95%-ные доверительные пределы	
Аналит	Значение погранич ной величины	Уровень	CV%	Нижний	Верхний
MDW	Значение	19.00	5.28	4.55	6.01

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

				95%-ные доверительные пределы	
Аналит	Значение пограничной величины	Уровень	CV%	Нижний	Верхний
	пограничной величины	19.50	5.27	4.57	5.98
		20.00	5.27	4.59	5.94
		20.50	5.26	4.61	5.91

12 ДИСКУССИЯ

12.1 Результаты исследования

12.1.1 Точность измерений с использованием системы - Повторяемость и воспроизводимость

Значение MDW рассчитывалось путем вычисления стандартного отклонения объема моноцитов при помощи оценки дисперсии клеток популяции моноцитов

Наиболее решающий параметр – измерение объема D(V2), которое обеспечивает надлежащую эффективность использования MDW, – представлен в клеточном контроле Latron CP-X. Клеточный контроль 6C Plus представляет собой дополнительный материал для контроля качества, который позволяет проводить мониторинг способности системы точно измерять дисперсию клеток.

В настоящем исследовании значения MDW для контрольного материала 6C Plus всех трех уровней были схожими со спецификациями как на каждой отдельно взятой площадке, так и на всех площадках, взятых вместе.

Точность измерения показателей контрольных материалов каждого уровня была схожей на всех площадках, при этом общая по всем площадкам воспроизводимость измерений составляла < 4 CV%. Таким образом, повторяемость и воспроизводимость измерений соответствовали спецификациям.

12.1.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Одним из параметров, которые могли влиять на эффективность использования параметра MDW, было абсолютное количество моноцитов. Несмотря на то, что результат подсчета моноцитов в одной реплике пробы

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

OSU-SEP-0440 был помечен флагом, это не повлияло на точность значения MDW. Серия была исключена из анализа с составлением профиля точности. Несмотря на эту вариацию, в процессе анализа с оценкой повторяемости измерений показателей цельной крови по пробам все измерения параметров, связанных с моноцитами (относительное количество моноцитов и MDW) было успешным. Это является веским доказательством того, что система способна работать в соответствии с критериями приемлемости.

Клиническое исследование было нацелено на оценку 3 разных уровней MDW: < 20, 20-25 и > 25. Профили точности отдельных уровней MDW использовались для оценки неточности в точках процентилях. Профиль включал оценку CV% для диапазона значений MDW, поскольку для определения разных характеристик использовалось множество значений пограничной величины. Мы также включили в отчет результаты анализа по определению относительного и абсолютного количества моноцитов, поскольку эти параметры также могут влиять на MDW.

На основании профиля точности можно судить об отсутствии вариации параметра MDW CV в разных точках процентилях и при разных значениях пограничной величины. Повторяемость измерений в пределах пограничной величины является приемлемой. Несмотря на то, что CV в размере 5-6% является единичным измерением, эта вариация включена в процесс определения значений пограничной величины.

12.2 Отзывы пользователей

В период исследования исследователи не получили ни одного отзыва пользователей, который был бы связан с эффективностью исследуемого изделия. Пункт неприменим.

13 ВЫВОД

13.1 Точность измерений с использованием системы - Повторяемость и воспроизводимость

Гематологический анализатор DxH 800 соответствовал спецификациям в отношении точности измерений параметра MDW как на каждой отдельно взятой площадке, так и на всех площадках. Взятых вместе.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

13.2 Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости

Значения MDW во всех точках процентилей и коэффициент %CV, оцененный по модели профиля точности, соответствовали критериям приемлемости.

14 РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТЧЕТА И ЕГО ХРАНЕНИЕ

Отчеты хранятся и распространяются с использованием системы CPDM. Все данные в электронном виде хранятся в архивах на сервере данных в Майами (\\svusmialidms\LIDA_Source\DxH800\I) по серийному номеру анализа, присвоенному в приложениях LIDL (приложение для обозначения лабораторных данных) и LIDMA (приложение для архивирования лабораторных данных). Номер проекта, присвоенный в приложении LIDMA, включает цифры 1697 (для клинических данных, полученных из внешних источников) и 1698 (для файлов данных, не использовавшихся в анализе, как, например, файлы с результатами предварительного скрининга и повторных анализов). Файлы данных, подтверждающих результаты, содержащиеся в настоящем документе, приложены к учетной карточке документа в редакции отчета, указанной в системе CPDM. Исходные данные должны храниться не менее 2-х лет с момента утверждения отчета заказчиком.

15 ДОСТУПНЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ

В перечисленных ниже документах приведены дополнительная подробная информация, подкрепляет выводы, сделанные в настоящем отчете

- Протокол клинического исследования с проведением теста на сепсис_Клиническая точность, PN C03747 Ред. АВ;
- Протокол клинического исследования с проведением теста на сепсис_Аналитическое тестирование PNC03748 Ред. АА;
- План управления данными по проекту Sepsis, PN C13529 Ред. АА;
- Sepsis Precision Data Results.zip (Результаты оценки точности измерений - архив прикреплен к учетной карточке отчета в системе CPDM);
- Sepsis Precision Report Tables 05242018.xlsx (Отчетные таблицы по оценке точности измерений – документ прикреплен к учетной карточке отчета в системе CPDM);
- Шаблон оценки точности в приложении LIDMA PN C07353.zip (документ прикреплен к учетной карточке отчета в приложении CPDM).



Документ:

Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании

Документ №:

C07353 Ред. АВ

16 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раймонди Ф., Феррара Т., Капассо Л., Селлитто М., Ландолфо Ф., Романо А., Грималди И., Скопакаса Ф. [Автоматическое определение объема нейтрофила как скрининг на сепсис с поздним началом у младенцев с очень малым весом при рождении]. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:288.
2. Дилмоула А., Кассенгера З., Туркан Х., Далкомуне Д., Сухачев Д., Винсен Дж.Л., Прадье О. [Объем лейкоцитов, их проводимость и характеристики светорассеяния (VCS технология) при обнаружении сепсиса у тяжелобольных взрослых пациентов]. *Blood* 2011; 118:4729.
3. Селик И.Х., Демирель Г., Асхой Х.Т., Эрдеве О., Тунсер И., Бийикли З., Дильмен У. [Значение автоматического определения параметров VCS нейтрофилов для диагностики и эффективности лечения неонатального сепсиса]. *Pediatr Res* 2012; 71:121-125.
4. Бхаргава М., Салуджа С., Синдхури У., Сараф А., Шарма П. [Повышенный средний объем нейтрофилов + СРБ является высокочувствительным и очень специфическим прогностическим фактором неонатального сепсиса]. *Int J Lab Hematol* 2013; [Электронная публикация до печати].
5. Ли А.Дж., Ким С.Г. [Средний объем нейтрофилов и моноцитов - многообещающие маркеры сепсиса у пациентов пожилого возраста]. *Blood Res* 2013; 48:193-7.
6. Чавес Ф., Тирно Б., Ксу Д. [Количественное определение параметров VCS нейтрофилов на автоматических гематологических анализаторах производства компании *Coulter*: новые и надежные показатели острой бактериальной инфекции]. *Am J ClinPathol* 2005; 124:440-444.
7. Чавес Ф., Тирно Б., Ксу Д. [Ширина распределения нейтрофилов по объему: новый гематологический параметр для обнаружения острой инфекции, определяемый автоматически]. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:378-380.
8. Марди Д., Фвити Б., Лобманн Р., Амброш А. [Средний объем нейтрофилов и моноцитов по сравнению с С-реактивным белком, интерлейкином-6 и количеством лейкоцитов при составлении прогноза развития сепсиса и несистемных бактериальных инфекций]. *Int J Lab Hematol* 2010; 32:410-418.
9. Крузер И.Д., Паррилло Дж.И., Сеймур С., Ангус Д.С., Бикинг К., Теджидор Л., Магари Р., Карега Д., Уильямс Дж., Ключер Д.Р., Саможук М., Херен Л., Робарт И., Чавес Ф. [Усовершенствованный способ раннего обнаружения сепсиса в отделении неотложной помощи с использованием нового биомаркера – ширины распределения моноцитов]. *CHEST*, Том 152, Вып. 3, с. 518 – 526.

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

17 Краткая информация об изменениях, внесенных в документ

Уровень изменений	Дата	Автор	Описание изменения
АА	6 февраля 2018	Айрис Кастро	Первоначальный выпуск
АВ	25 мая 2018	Айрис Кастро	– Обновлено название итогового отчета о проведенном тестировании (названия «точность измерения показателей контрольных материалов» и «повторяемость измерений показателей цельной крови» заменены названиями «Точность измерения с использованием системы» и «Профиль повторяемости»). Это изменение не отражено в документе с отслеживаемыми изменениями, прикрепленном к учетной карточке отчета в системе CPDM; – После получения комментариев биостатистов, рассматривавших отчет, название «Точность измерения показателей контрольных материалов» заменено на «Точность измерений с использованием системы - Повторяемость и воспроизводимость» по всему документу. Это изменение не отражено в документе с отслеживаемыми изменениями, прикрепленном к учетной карточке отчета в системе CPDM; – После получения комментариев биостатистов, рассматривавших отчет, название «Повторяемость измерений показателей цельной крови» заменено на «Точность измерений с использованием системы – Профиль повторяемости» по всему документу. Это изменение не отражено в документе с отслеживаемыми изменениями, прикрепленном к учетной карточке отчета в системе CPDM; – Раздел 1 Резюме исследования: в Критерии включения добавлен возраст участников исследования «Повторяемость измерений показателей цельной крови», а Критерии исключения согласованы с критериями, указанными в документах для прохождения разрешительной процедуры 510k; – Раздел 2.3 Описание неутвержденного медицинского устройства: добавлено описание дополнительных действий, принятых в отношении воспроизведения алгоритма; – Раздел 2.5.1 Площадки, принимавшие участие в исследовании: добавлен алгоритм для уточнения

Стр. 50 из 52

Конфиденциальная информация компании Beckman Coulter, Inc.
GLB-CA-TMP-0035 Версия 2.0



Документ:

**Повторяемость измерений с
использованием системы DxH 800 –
Итоговой отчет о проведенном
тестировании**

Документ №:

C07353 Ред. АВ

Уровень изменений	Дата	Автор	Описание изменения
			версии ПО и новая версия алгоритма воспроизведения; – Раздел 5.1.2 Повторяемость измерений показателей цельной крови: добавлен возраст участников; – Раздел 5.2 Критерии исключения участников: данные, приведенные в разделе, согласованы с данными, приведенными в документах для прохождения разрешительной процедуры 510k; – Раздел 10.2.2 Повторяемость измерений показателей цельной крови: уточнено количество исключенных участников. Файлы, отправленные на рассмотрение в Отдел разработки алгоритмов, были удалены из Таблицы 8, поскольку они были отнесены к категории ошибок скрининга; – Таблица 9: таблица обновлена путем уточнения количества исключений и удаления колонок «Идентификатор пробы» и «Тестовый случай». Эта информация была лишней и не согласовывалась с данными, приведенными в документах для прохождения разрешительной процедуры 510k; – В Разделе 10.3.2.2 подведены итоги с предоставлением списка файлов, сгенерированных приборов, которые были поданы на рассмотрение в Отдел разработки алгоритмов. Список вынесен в отдельный раздел и таблицу. Обновлено название Таблицы 10; – Раздел 11.2 Статистический анализ с оценкой повторяемости измерений показателей цельной крови: добавлена ссылка на версию ПО SAS, использовавшуюся для проведения анализа; – Из формул, включавших параметр (CV), удален знак «тильда»; – Раздел 11.3.2 Итоговые демографические данные по исследованию с оценкой повторяемости измерений показателей цельной крови: созданы отдельные таблицы для этнической и расовой принадлежности и обновлены ссылки на эти таблицы; – Раздел 12.1.1 Результаты исследования по контрольным материалам: добавлено дополнительное заявление о том, что точность измерений показателей контролей всех уровней была схожей на всех площадках, при этой общая по всем площадкам воспроизводимость измерений

	Документ: Повторяемость измерений с использованием системы DxH 800 – Итоговой отчет о проведенном тестировании	Документ №: C07353 Ред. АВ
---	--	--------------------------------------

Уровень изменений	Дата	Автор	Описание изменения
			составляла < 4 CV%; – Раздел 12.1.2 Результаты исследования с оценкой повторяемости измерений показателей цельной крови: каналы измерений MDW изменены на единицы; – Раздел 15 Дополнительные документы по исследованию: • Протокол клинического исследования с проведением теста на сепсис_Клиническая точность, PN C03747 Ред. АВ; • Протокол клинического исследования с проведением теста на сепсис_ Аналитическое тестирование PNC03748 Ред. АА; • План управления данными по проекту Sepsis, PN C13529 Ред. АА; • Sepsis Precision Data Results.zip (Результаты оценки точности измерений - архив прикреплен к учетной карточке отчета в системе CPDM); • Sepsis Precision Report Tables 05242018.xlsx (Отчетные таблицы по оценке точности измерений – документ прикреплен к учетной карточке отчета в системе CPDM); • Шаблон оценки точности в приложении LIDMA PN C07353.zip (документ прикреплен к учетной карточке отчета в приложении CPDM).

18 Утверждение документа

Имя	Подпись	Функция в процессе утверждения
Айрис Кастро	CPDM Утвержден	Создатель
Дайан Карега	CPDM Утвержден	Руководитель клинического исследования
Лили Теджидор	CPDM Утвержден	Руководитель клинического исследования
Роберт Магари	CPDM Утвержден	Специалист по биостатистике
Лурдес Виллануэва	CPDM Утвержден	Контроль качества – Разработка новых продуктов
Паскаль Гильо	CPDM Утвержден	Нормативно-правовое регулирование
Мильтон Своби	CPDM Утвержден	Разработка – Системы
Лимари Монтанез	CPDM Утвержден	Менеджер проекта

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	--

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА

ОТЧЕТ ПО ИСПЫТАНИЮ ПРОВЕРКИ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПАРАМЕТРА СЕПСИС

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА

Возможность подключения прибора DxH

НОМЕР ПРОЕКТА
CA9353

ИДЕНТИФИКАТОР ОТЧЕТА
2.6.2

НОМЕР ДОКУМЕНТА
C25652

РЕДАКЦИЯ
АВ

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

1. Введение

1.1. Цель и сфера применения документа

В настоящем документе приведены краткие итоги тестирования на предмет эффективности работы системы с проверкой параметра MDW, определяемого на анализаторе DxH 800, в тесте на сепсис. Тестирование выполнено в соответствии с Планом проверки эффективности работы системы при проведении теста на сепсис, PN C01748, Ред. AD. Тестирование проводилось в Лаборатории подтверждения надежности гематологических научно-исследовательских разработок. Проект Sepsis описан в Плате разработки проекта исследования DxH Sepsis PN B96904 Ред. AE.

Тестирование проводилось в период с 26/03/2017 г. по 03/04/2017 г. по Процедуре тестирования с проверкой эффективности работы системы при проведении теста на сепсис PN C08065 Ред. AA. Мы провели тестовые случаи ежедневных проверок и закрытия системы, калибровки, контрольного восстановления данных, проверки возможности повторяемости и воспроизводимости данных, а также оценки стабильности проб цельной крови. Ни один из тестов с проверкой эффективности не проводился по процедуре тестирования, описанной в документе в редакции АВ. Дополнительное проверочное тестирование было проведено в период с 04/01/2018 г. по 10/01/2018 г. по процедуре тестирования, оговоренной в документе в редакции AC. В рамках этого проверочного тестирования мы провели тестирование ежедневных проверок и закрытия системы, калибровки, контрольного восстановления данных и оценки сопоставимости техник взятия крови. Дополнительное проверочное тестирование по сопоставимости данных, связанное с отчетом SAR 9353-0036, проводилось в период с 01/03/2018 г. по 15/03/2018 г. по процедуре, описанной в документе в редакции AC. В рамках этого тестирования мы провели тестирование ежедневных проверок и закрытия системы, калибровки, ежедневного контрольного восстановления данных и оценки сопоставимости влияния диаметра пробирок на параметр MDW.

Первоначальное тестирование проводилось с использованием программного обеспечения версии 3.8.0.92. По завершении тестирования мы проанализировали воспроизводимость результатов тестирования клеточного контроля COULTER 6C Plus Cell Control по обновленному контрольному алгоритму в следующей версии: ALGORITHM_BARRACUDA-INT-C1R0-1611. Данные повторного анализа приведены в Тестовом случае 6, описанном ниже. По завершении тестирования мы также провели анализ результатов по оценке стабильности проб цельной крови, используя для этого обновленный алгоритм анализа проб цельной крови в следующей версии: ALGORITHM_BARRACUDA-INT-C1R0-1617. Данные повторного анализа приведены в Тестовых случаях 5 и 8 соответственно. В процессе проведения



Документ:

Протокол тестирования с проверкой системы
параметров теста на сепсис

Документ №: Ред.

C25652 Ред. АВ

дополнительных тестов мы использовали программное обеспечение версии 3.8.0.184 с окончательной версией алгоритма ALGORITHM_BARRACUDA-INT-C1R0-1617.

Тестирование проводили Тэмми-Линн Япп и Кейти Кармен, штатные ученые-исследователи.

1.2. Определения

Пробы с отклонением от нормы – пробы, взятые у субъектов с острыми инфекциями в амбулаторных условиях. Пробы использовались для изучения среднего и верхнего диапазона значений в Тестовом случае 7 с оценкой сопоставимости;

Barracuda – анализатор DxH800;

CnD – тестовый режим с заранее определенной группой анализов, включавшей ОАК и подсчет лейкоцитарной формулы, где n подразумевает подсчет NRBC (нормобластов);

CDR or CnDR – тестовый режим с заранее определенной группой анализов, включавшей ОАК, а также подсчет лейкоцитарной формулы и ретикулоцитов, где n подразумевает подсчет NRBC (нормобластов);

CF – отзывы клиентов;

CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов США;

Подготовленные пробы – образцы, взятые у здоровых доноров, которые помещались в холодильник на 48 часов при температуре 2-8°C. Пробы использовались для изучения верхнего диапазона значений MDW в Тестовом случае 5 с оценкой повторяемости значений и Тестовом случае 7 с оценкой сопоставимости;

CPDM – Управление данными о продукции компании *Coulter*;

CTC – Технологический центр компании *Coulter*;

CV – коэффициент вариации;

DC2 – Параметр DC (Полное сопротивление апертуры анализатора¹) с более узкими пределами корректировки для приложения Sepsis;

D(V2) – название параметра DC2, используемое в паспорте теста Latron;

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота;

ICSH – Международный совет по стандартизации в области гематологии;

IFU – Инструкция по использованию;

LDW – ширина распределения лимфоцитов;

LOA – пределы согласия;

MDW – ширина распределения моноцитов;

N/A – неприменимо;

Нормальная проба – проба, взятая в рамках внутренней программы донорства компании *Beckman Coulter*. Такие пробы использовались для изучения

¹ Термин взят из документа FDA https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K181599.pdf (стр. 9).

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

нижнего и среднего диапазона значений MDW в Тестовом случае 5 с оценкой повторяемости значений и Тестовом случае 7 с оценкой сравнимости;

PN – артикул;

PRS – Техническое задание;

R&D – исследования и разработки;

SAR – Отчет о действиях системы;

SD – стандартное отклонение;

SN – серийный номер;

ПО – программное обеспечение;

TBD – подлежит определению;

TFS – ПО Team Foundation Server.

1.3. Ссылочные документы

- 1.3.1. CPDM PN 0305410, Ред. HJ, Техническое задание – Система Barracuda;
- 1.3.2. CPDM PN B26647, Ред. AE, Инструкция по использованию анализаторов серии UniCel DxH Series с ПО System Manager;
- 1.3.3. CPDM PN C01748, Ред. AD, План проверки эффективности работы системы при проведении теста на сепсис;
- 1.3.4. CPDM PN C08065, Ред. AC, Процедура проведения проверки эффективности работы системы при проведении теста на сепсис;
- 1.3.5. CPDM PN РЕД.IEW_10APR17, Ред. АВ, Обзор данных, полученных в ходе проверки эффективности работы системы при проведении теста на сепсис;

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

- 1.3.6. CPDM PN B96904, Ред. АЕ, DxH Sepsis План разработки проекта исследования;
- 1.3.7. CPDM PN B98664, Ред. АЕ, DxH Матрица отслеживаемости для проекта Sepsis;
- 1.3.8. CPDM PN C05534, Ред. АЕ, DxH Стратегия проведения теста на сепсис;
- 1.3.9. CPDM PN C08146, Ред. АВ, Примечания к выпуску программного обеспечения CSMS_RELEASE 3.8.0.92, обеспечивающего возможность подключения анализатора Unicel DxH;
- 1.3.10. CPDM PN C23785, Ред. АА, Примечания к выпуску программного обеспечения CSMS_RELEASE 3.8.0.184, обеспечивающего возможность подключения анализатора Unicel DxH;
- 1.3.11. GLB-QS-PCD-0060 Ред. 3.0, Управление документооборотом в области контроля качества;
- 1.3.12. MIA-RD/DX-WI-0024, Ред. АВ, Процедура проверки эффективности системы R&D в процессе инвентаризации и хранения лабораторных данных;
- 1.3.13. MIA-CQA-PCD-0002, Ред. АГ, Процедура документального оформления данных в отношении качества продукции в рамках гарантии качества в клинической практике;
- 1.3.14. GLB-QS-TMP-0088, Ред. 1.2, Протокол тестирования с проверкой эффективности системы;
- 1.3.15. GLB-QS-PCD-0046, Ред. 6.1, Утверждение контрольных материалов, предусмотренных проектом исследования;
- 1.3.16. CLSI EP05-A3, Оценка точности процедур проведения количественных измерений. Утвержденное руководство – Третье издание;
- 1.3.17. CLSI EP09-A3 Сравнение процедур измерения и оценка смещения с использованием проб, взятых у пациентов. Утвержденное руководство – Третье издание;
- 1.3.18. CLSI EP15-A3, Проверка точности и оценка смещения пользователем. Утвержденное руководство – Третье издание;
- 1.3.19. CLSI EP25-A, Оценка стабильности реагентов, используемых для диагностики *in vitro*. Утвержденное руководство;
- 1.3.20. CLSI H26-A2 Валидация, верификация и гарантия качества автоматических гематологических анализаторов. Утвержденный стандарт – Второе издание;

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

- 1.3.21. Листки-вкладыши для контрольных материалов и калибраторов Dx800/DxH600;
- 1.3.22. CPDM PN C22104, Ред. АА, Конфигурация прибора для тестирования DxH800, сер. № AV42826;
- 1.3.23. CPDM PN C22105, Ред. АА, Конфигурация прибора для тестирования DxH800, сер. № AV42827;
- 1.3.24. CPDM PN B74230, Ред. АА, Конфигурация прибора для тестирования DxH800, сер. № AV48896;
- 1.3.25. MIA-QA/RD-WI-0003, Ред. АJ, Отчеты о действиях системы (SAR);
- 1.3.26. MIA-RD/DX-WI-0071, Ред. АА, Контроль изменений в программном обеспечении с использованием TFS (гибкая методология);
- 1.3.27. MIA-QS-PCD-0001, Ред. АЕ, Процедура надлежащей практики ведения документации;
- 1.3.28. CPDM PN MARCH 22 2017, Ред. АА, Процедура присвоения параметров MDW и LDW клеточному контролю 6C Plus партии 600;
- 1.3.29. CPDM PN DEC 4 2017, Ред. АА, Процедура присвоения параметров MDW и LDW клеточному контролю 6C Plus партии 940;
- 1.3.30. CPDM PN B47037, Ред. ision АА, Валидация программного обеспечения SAS – Метод сравнения EP09;
- 1.3.31. CPDM PN NOV-16-12, Ред. АА, Результаты валидации для EP5-A2 версии АА SAS;
- 1.3.32. CPDM PN JANUARY 31 2018, Ред. АА, Процедура присвоения параметров MDW и LDW клеточному контролю 6C Plus партии 2030;
- 1.3.33. CPDM PN C21164, Ред. АА, Оценка влияния нового алгоритма в приложении Sepsis, разработанного в связи с SAR 9353-0028;
- 1.3.34. CPDM PN SEPSISSWIMPACT, Ред. АВ, Оценка влияния изменений в приложении SEPSIS;
- 1.3.35. CPDM PN C05728, Ред. АА, Дополнение к приложению индикатора сепсиса на ранних стадиях;
- 1.3.36. CPDM PN A70017, Ред. АF, Перечень пробирок для гематологических исследований;
- 1.3.37. Международный совет по стандартизации в области гематологии. Рекомендации Международного совета по стандартизации в области гематологии по использованию этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта при подсчете и определении размера клеток крови: рекомендации группы экспертов по цитометрии. *Am J Clin Pathol* («Американский журнал по клинической патологии») 1993;100:371-2.

Стр. 37 из 37

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0088 Ред. 1.2

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

2. Схема проведения тестирования

2.1. Конфигурация изделий

2.1.1. Приборы

В качестве приборов для тестирования мы использовали три прибора DxH800, сер. № AV42826, SN AV42827 и AV48896, с реагентами серии DxH, при помощи которых собирались данные по проверке эффективности системы (конфигурация оборудования описана в Журналах контроля конфигурации для этих приборов).

Приборы установлены в Технологическом центре на территории колледжа Кендалл в Блоке 1, на втором этаже, в Отсеках 3 и 4 в Комнате 12-T05, и в Лаборатории проверки надежности 12-N04 (приборы, использовавшиеся для проведения первоначальных тестов). Прибор DxH AV48896, использовавшийся для проведения дополнительных тестов, установлен в Лаборатории R&D в Блоке 2, Комната 21-M20.

2.1.2. Образцы

В нашем исследовании мы использовали нормальные пробы цельной венозной крови и пробы с отклонениями от нормы, которые помещались в пробирки с калиевой солью (K_2 или K_3) ЭДТА. Образцы хранились при контролируемой комнатной температуре, если иное не было предусмотрено условиями тестового случая. Нормальные образцы брались у сотрудников компании *Beckman Coulter Inc.* в рамках внутренней программы донорства крови. Кроме того, в исследовании использовались отработанные образцы цельной крови (с отклонениями от нормы), взятые в больничных и клинических условиях. Всем образцам присваивался уникальный идентификационный номер, который не позволял оценивающему связать эти образцы с медицинскими документами или графиками.

2.1.3. Программное обеспечение

Дата	AV42826	AV42827	AV48896
24/03/17	3.8.0.92 ALGORITHMS_BARRA CUDA-INT-V1R0-1607 ALGORITHMS_CONNE CTIVITY-INT-V1R0-98	3.8.0.92 ALGORITHMS_BARRA CUDA-INT-V1R0-1607 ALGORITHMS_CONNE CTIVITY-INT-V1R0-98	3.8.0.92 ALGORITHMS_BARRA CUDA-INT-V1R0-1607 ALGORITHMS_CONNE CTIVITY-INT-V1R0-98
17/11/17	N/A	N/A	3.8.0.184 ALGORITHMS_BARRA CUDA-INT-V1R0-1617 ALGORITHMS_CONNE CTIVITY-INT-V1R0-103

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

2.1.4. Реагенты

С 26/03/17 г. по 03/04/17 г.

Реагент DxH	Номер партии	Срок годности
Дилуэнт COULTER DxH	3517640	09/08/18
	3517690	17/08/18
Реагент для дифференцировки лейкоцитов COULTER DxH	3610530	16/08/17
Реагент для анализа ретикулоцитов COULTER DxH	3710670	16/11/17
Лизирующий агент COULTER DxH	6712002	06/06/18
Очиститель COULTER DxH	3911300	31/01/18
	3911350	02/02/18

С 04/01/18 г. по 10/01/18 г.

Реагент DxH	Номер партии	Срок годности
Дилуэнт COULTER DxH	3520180	15/05/19
Реагент для дифференцировки лейкоцитов COULTER DxH	3610710	25/04/18
	3610790	10/08/18
Реагент для анализа ретикулоцитов COULTER DxH	3710780	03/05/18
	3710850	26/07/18
Лизирующий агент COULTER DxH	7710002	03/04/19
Очиститель COULTER DxH	3911660	30/08/18

С 01/03/18 г. по 15/03/18 г.

Реагент DxH	Номер партии	Срок годности
Дилуэнт COULTER DxH	3520700	10/07/19
	3520980	01/08/19
Реагент для дифференцировки лейкоцитов COULTER DxH	3610840	21/09/18
Реагент для анализа ретикулоцитов COULTER DxH	3710850	26/07/18
	3710860	06/09/18
Лизирующий агент COULTER DxH	7710002	03/04/19

Стр. 37 из 37

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
 Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0088 Ред. 1.2

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

Реагент DxH	Номер партии	Срок годности
Очиститель COULTER DxH	3911860	23/12/18
	3911900	03/01/19

2.1.5. Контрольные материалы

С 26/03/17 г. по 03/04/17 г.

Контроль	Номер партии	Срок годности
COULTER LATRON CP-X	103154760	07/07/17
COULTER 6C Уровень 1 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 1	123171600 924782992	20/05/17
COULTER 6C Уровень 2 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 2	133181600 934786492	22/05/17
COULTER 6C Уровень 3 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 3	143191600 944322112	20/05/17

С 04/01/18 г. по 10/01/18 г.

Контроль	Номер партии	Срок годности
COULTER LATRON CP-X	103154900 103155180	07/01/18* 02/11/18
COULTER 6C Уровень 1 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 1	123171940 923171940	03/02/18
COULTER 6C Уровень 2 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 2	133181940 933181940	04/02/18
COULTER 6C Уровень 3 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 3	143191940 943191940	05/02/18

*Контроль Latron CP-X из партии №103154900 использовался 05/01/18 г.

С 01/03/18 г. по 15/03/18 г.

Контроль	Номер партии	Срок годности
COULTER LATRON CP-X	103155180	02/11/18
COULTER 6C Уровень 1 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 1	123172030 923172030	07/04/18

Стр. 37 из 37

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0088 Ред. 1.2

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

Контроль	Номер партии	Срок годности
COULTER 6C Уровень 2 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 2	133182030 933182030	09/04/18
COULTER 6C Уровень 3 COULTER 6C Plus Cell Control Уровень 3	143192030 943192030	08/04/18

2.1.6. Калибраторы

С 26/03/17 г. по 03/04/17 г.

Калибратор	Номер партии	Срок годности
Калибратор COULTER S-CAL	113160720	29/04/17

С 04/01/18 г. по 10/01/18 г.

Калибратор	Номер партии	Срок годности
Калибратор COULTER S-CAL	113160900	06/01/18**

** Калибратор S-Cal I из партии № 113160900 использовался 04/01/18, т.е. до истечения срока годности.

С 01/03/18 г. по 15/03/18 г.

Калибратор	Номер партии	Срок годности
Калибратор COULTER S-CAL	113160960	31/03/18

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

2.2. Вспомогательное тестовое оборудование

2.2.1. Откалиброванное тестовое оборудование

- 2.2.1.1. Блок 1: регистратор температуры Yokogawa DX200P, сер. № S5DB06726, инв. № 031304219, откалиброван 28/11/16 г., дата следующей калибровки - 31/05/17 г.;
- 2.2.1.2. Блок 2: регистратор температуры Yokogawa DX200P, сер. № S5DB06727, инв. № 031304217, откалиброван 09/06/17 г., дата следующей калибровки - 31/12/17 г.;
- 2.2.1.3. Блок 2: регистратор температуры Yokogawa DX200P, сер. № S5DB06727, инв. № 031304217, откалиброван 02/01/18 г., дата следующей калибровки - 31/07/18 г.

2.2.2. Прочее тестовое оборудование

2.2.2.1. Отсутствует

2.2.3. Приборы анализа данных

- 2.2.3.1. Система статистического анализа (SAS), платформа W32_7PRO

2.3. Прочая информация

2.3.1. Среда проведения тестирования

Первоначальное тестирование (с 26/03/17 г. по 03/04/17 г.) проводилось в Технологическом центре, расположенном на втором этаже Блока 1. Прибор, работавший при температуре 16°C ($\pm 3.0^\circ\text{C}$), установлен в Отсеке № 4 Комнаты 12-T05. Прибор, работавший при температуре 32°C ($\pm 3.0^\circ\text{C}$), установлен в Отсеке №3 Комнаты 12-T05. Прибор, работавший при температуре 22°C ($\pm 3.0^\circ\text{C}$), расположен в Комнате 12-N04. Дополнительные тесты (с 04/01/18 г. по 15/03/18 г.) проводились при комнатной температуре в Технологическом центре, расположенном на первом этаже Блока 2, в Комнате 21-M20. В процессе тестирования соблюдались следующие условия работы прибора DxH800: работа при температуре от 15.5°C до 32°C (или 60°F-90°F), при этом при температуре от 60°F до 84°F относительная влажность составляла <85%, а при температуре от 85°F до 90°F влажность составляла < 70% (Техническое задание – система Battacuda, PN 0305410, ссылочный документ 1.3.1).

3. Проверенные требования

Критерии приемлемости для каждого проверяемого требования определялись на основании документа «Техническое задание – система Battacuda»

Стр. 37 из 37

Конфиденциальная информация, являющаяся собственностью компании *Beckman Coulter*.
Документ создан с использованием шаблона GLB-QS-TMP-0088 Ред. 1.2

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

(ссылочный документ 1.3.1), Инструкции по использованию анализаторов серии UniCel DxH Series с программным обеспечением System Manager (ссылочный документ 1.3.2) и листов-вкладышей к контрольным материалам и калибраторам, изданным для анализаторов DxH. Эти критерии приемлемости определены для каждого тестового случая в разделе 4 настоящего итогового отчета.

4. Краткие итоги тестирования

4.1. Тестовый случай (1): Ежедневные проверки

4.1.1. Метод: Требования: Техническое задание – система Barracuda, PN 0305410, версия 3.1.3.8.

Цикл ежедневных проверок проводился в дни тестирования до начала анализа контрольных материалов или образцов крови.

4.1.2. Результаты:

Результаты ежедневных проверок, проводимых до начала анализа контрольных материалов или образцов крови, находились в пределах, установленных для прибора, которые приведены в документе «Техническое задание - система Barracuda».

Общие результаты по всем параметрам достигали успешного восстановления данных с первой попытки на уровне 95% в годовом исчислении. Общих отказов системы в рамках ежедневных проверок в период тестирования зарегистрировано не было.

4.1.3. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

4.2. Тестовый случай (2): Ежедневное закрытие системы

4.2.1. Метод: Требования: неприменимо

Цикл закрытия системы проводился перед каждой ежедневной проверкой в соответствии с руководствами, приведенными в онлайн-справке по Инструкции по использованию анализатора DxH.

4.2.2. Результаты:

Цикл закрытий системы успешно проводился ежедневно в рамках мониторинга до начала цикла ежедневных проверок. При проведении цикла закрытия в систему на 30 минут помещался очиститель, который затем удалялся. После этого прибор был готов к проведению цикла ежедневных проверок.

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на селенис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	--

4.2.3. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

4.3. Тестовый случай (3): Калибровка и первоначальное контрольное восстановление данных

4.3.1. Метод:

Требования: неприменимо

Калибровка проводилась на тестовых приборах с использованием калибратора S-Cal согласно инструкциям, приведенным в онлайн-справке по DxH и листке-вкладыше к S-Cal. Успешность калибровки проверялась путем анализа клеточного контроля COULTER 6C Plus Cell Control производства компании *Beckman Coulter* каждого уровня (клеточный контроль COULTER 6C Plus Cell Control использовался со специальным тестом для определения MDW и LDW).

4.3.2. Результаты:

Первоначальная калибровка проводилась 26/03/2017 г. с использованием калибратора S-Cal партии 113160720, годен до 29/04/2017 г. Анализатор DxH 800 AV48896, работавший при температуре 75°F, не требовал настройки. Анализатор DxH 800 AV42826, работавший при температуре 90°F, требовал настройки для параметров WBC (лейкоциты), RBC (эритроциты), Hgb (гемоглобин), MCV (средний объем эритроцитов) и PLT (тромбоциты). Анализатор DxH 800 AV42827, работавший при температуре 60°F, требовал настройки для параметров WBC, RBC, Hgb и PLT.

Калибровка проводилась 04/01/2018 г. при комнатной температуре с использованием калибратора S-Cal партии 113160900, срок годности до 06/01/18 г., для анализатора DxH 800 AV48896. Корректировка параметров не требовалась.

Еще одна калибровка была проведена 01/03/2018 г. при комнатной температуре с использованием калибратора S-Cal партии 113160960, годен до 31/03/18 г., для анализатора DxH 800 AV48896. Корректировка параметров не требовалась.

Для проверки успешности калибровки клеточные контроли COULTER 6C Plus Cell Control всех трех уровней восстанавливались до получения значений в ожидаемых пределах для каждого уровня, в соответствии с сопроводительной запиской по присвоению значений тесту, предоставленной Отделом исследования и разработки реагентов (см. ссылочные документы 1.3.28, 1.3.29 и 1.3.32).

4.3.3. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

4.4. Тестовый случай (4): Ежедневное контрольное восстановление данных

4.4.1. Метод:

Требования: неприменимо

Каждый день после цикла ежедневных проверок мы анализировали минимум одну реплику контроля Latron CP-X. Кроме того, в период оценки мы каждый день анализировали минимум одну реплику клеточного контроля COULTER 6C Plus Cell Control каждого уровня.

Для контроля Latron CP-X, мы сканировали паспорт теста как шаблон контрольного файла. Мы редактировали файл, добавляя в него целевое значение D(V2), Предел %CV. Значения брались из сопроводительной записки по присвоению значений тесту, предоставленной Отделом исследования и разработки реагентов (см. ссылочный документ 1.3.28).

Для клеточных контролей COULTER 6C Plus Cell Control, мы либо создавали контрольные файлы вручную, либо сканировали паспорт теста с двухмерным штрих-кодом, который был предоставлен Отделом исследования и разработки реагентов (см. ссылочные документы 1.3.28, 1.3.29 и 1.3.32).

4.4.2. Результаты:

Контрольные материалы анализировались каждый день, когда проводилось тестирование на приборе.

В случае, если система выдавала сообщение о наступлении события или флаг, означавший частичную аспирацию или присутствие нечисловых результатов в контрольной серии, мы повторяли анализ контроля. Все значения для контролей, которые были получены до начала сбора данных, на всех тестовых приборах находились в ожидаемых пределах. Полученные результаты по параметрам MDW и LDW находились в пределах значений, присвоенных тестам Отделом исследования и разработки реагентов.

4.4.3. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

4.5. Тестовый случай (5): Повторяемость значений параметра MDW (с точностью в пределах серии)

4.5.1. Метод: Требования: Техническое задание – система Barracuda PN 0305410, версии 3.1.3.1, 3.1.3.7.3.

Тестирование проводилось в соответствии с документом CLSI EP05-A3. Точность параметра MDW в пределах теста проверялась путем десяти аспираций в автоматическом тестовом режиме CDR. Для получения результатов мы использовали предоставленное заказчиком программное

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

приложение «Повторяемость». Уровни исследуемых параметров составляли < 20, 20-25 и > 25, как указано в процедуре тестирования. Этот тестовый случай на трех приборах проводился в диапазоне рабочей температуры анализатора DxH 800:

DxH 800 AV42827	60°F
DxH 800 AV48896	75°F
DxH 800 AV42826	90°F

4.5.2. Результаты:

Тестирование с оценкой повторяемости значений проводилось с использованием нормальных проб цельной крови, помещенной в пробирки с K₂ или K₃ ЭДТА. Возраст проб не превышал 4 часа. Пробы подготавливались (выдерживались в холодильнике при температуре 2-8°C) для получения значений в диапазонах, установленных для каждого параметра в процедуре тестирования. Тестирование проводилось в период с 26/03/2017 г. по 03/04/2017 г. Дополнительная проба для диапазона > 25 анализировалась на приборе AV42826, поскольку объема первой пробы было недостаточно для получения 10 реплик. Принятие корректирующих мер по отчету SAR 9353-0028 привело к обновлению алгоритма. После этого, 07/02/2018 г. черновые данные были проанализированы по новому алгоритму ALGORITHMMS_BARRACUDA-INT-V1R0-1617. Воспроизведение данных привело к исключению одной серии для Пробы 148816 по причине того, что система выдала флаг «Повторяемость > 25» для анализатора DxH 800 AV42826 при температуре 90°F. Мы провели дополнительный запуск, заменили данные и повторно их проанализировали. Данные по исключенным/включенным сериям приведены в Табл. 4. Тестовые приборы соответствовали спецификации для повторяемости значений, приведенные в документе «Техническое задание – система Barracuda (DxH 800)». Результаты приведены в таблицах с Табл. 1 по Табл. 3.

Табл. 1: Повторяемость значений в автоматическом режиме CDR на приборе DxH800 AV42827 при температуре 60°F

Идентификатор пробы	Кол-во (N)	Среднее	SD	%CV	Допустимый предел	Вывод
148334	10	15.13	0.72	4.78	≤ 10.00% CV	пройден
51554	10	22.51	1.64	7.26	≤ 10.00% CV	пройден
147049	10	27.13	1.94	7.17	≤ 10.00% CV	пройден

 BECKMAN COULTER	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
--	--	------------------------------------

Табл. 2: Повторяемость значений в автоматическом режиме CDR на приборе DxH800 AV48896 при температуре 75°F

Идентификатор пробы	Кол-во (N)	Среднее	SD	%CV	Допустимый предел	Вывод
55800	10	14.79	0.55	3.71	≤ 10.00% CV	пройден
51554	10	22.58	0.87	3.84	≤ 10.00% CV	пройден
147428	10	29.72	2.04	6.86	≤ 10.00% CV	пройден

Табл. 3: Повторяемость значений в автоматическом режиме CDR на приборе DxH800 AV42826 при температуре 90°F

Идентификатор пробы	Кол-во (N)	Среднее	SD	%CV	Допустимый предел	Вывод
148334	10	14.90	0.88	5.91	≤ 10.00% CV	пройден
147133	10	21.69	0.96	4.40	≤ 10.00% CV	пройден
147724	8	29.71	1.50	5.03	≤ 10.00% CV	пройден
148816	10	25.11	1.69	6.73	≤ 10.00% CV	пройден

Табл. 4: Исключенные/включенные реплики для оценки повторяемости показателей цельной крови

Имя файла	Идентификатор пробы	Площадка	Тестовый случай	Реплика	Причина исключения/включения
2017-04-01T13-52-12_NO_READ_1491054125_1_00073_500	148816	BCI	5	6	Серия помечена флагом
2017-04-01T14-06-024_NO_READ_1491055182_1_00073_507	148816	BCI	5	11	Дополнительная серия

4.5.3. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

4.6. Тестовый случай (6): Воспроизводимость параметра MDW (с использованием клеточного контроля COULTER 6C Plus Cell Control)

4.6.1. Метод: Требования: Техническое задание – система Barracuda PN 0305410, версия 3.1.3.7.9

Тестирование проводилось в соответствии с документом CLSI EP15-A3. Мы оценили два вида точности: повторяемость (точность в пределах серии) и точность в лабораторных пределах (в пределах одного прибора) по методу 5x5 (по пять реплик в день на протяжении 5 дней) в соответствии с проектом тестирования. Показатели неточности (воспроизводимости) для прибора DxH 800 проверялись с использованием клеточных контролей COULTER 6C Plus

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

Cell Control трех уровней, которые анализировались на тестовом приборе DxH 800 при комнатной температуре.

4.6.2. Статистический подход:

Статистический подход описан в документе CLSI EP15-A3. Компонент дисперсии мы оценивали по методу ограниченного максимального правдоподобия (REML) по процедуре Proc Varcomp. Мы анализировали данные по каждому уровню. Компоненты дисперсии оценивались для всех источников вариации на основании гнездовых структур. Источники вариации анализировались между днями и по повторяемости (в пределах серии). Стандартное отклонение и коэффициент вариации рассчитывались для всех источников вариации на основании оценок компонента дисперсии. Вариация в пределах прибора рассчитывалась как сумма всех компонентов дисперсии повторяемости значений (в пределах серии) и между днями. Повторяемость и точность в пределах одного прибора сравнивались с критериями приемлемости.

4.6.3. Результат:

Тестирование с оценкой воспроизводимости проводилось на приборе DxH 800 AV48896 при температуре 75°F в период с 27/03/17 г. по 31/03/17 г. Номера партий использованных нами клеточных контролей 6C/6C Plus приведены в Табл. 5:

Табл. 5: Номера партий контролей 6C/6C Plus

Уровень	Номер партии контроля 6C	Номер партии контроля 6C Plus	Срок годности
1	123171600	924782992	20/05/17
2	133181600	934786492	22/05/17
3	143191600	944322112	20/05/17

Принятие корректирующих мер по отчету SAR 9353-0020 привело к обновлению алгоритма анализа клеточного контроля COULTER 6C Plus Cell Control. После этого, 24/05/2017 г. данные по воспроизводимости значений были проанализированы по новому алгоритму ALGORITHMMS_BARRACUDA-INT-V1R0-1611. Результаты оценки воспроизводимости параметра MDW соответствуют спецификации $CV\% \leq 15.00\%$, приведенной в документе «Техническое задание – система Barracuda (DxH 800)». Результаты, полученные на приборе DxH 800 AV48896, приведены в Табл. 6.

 BECKMAN COULTER	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
--	---	---

Табл. 6: Воспроизводимость значений, оцененная в автоматическом режиме CD на приборе DxH 800 AV48896

Уровень контроля	Параметр	Кол-во (N)	Среднее	Повторяемость				Между днями		В пределах прибора		Допустимый предел	Вывод
				SD	CV %	Допустимый предел	Вывод	SD	CV %	SD	CV %	CV %	
1	MDW	25	35.27	1.15	3.25	10.00	пройден	0.36	1.02	1.20	3.41	15.00	пройден
2	MDW	25	35.18	0.76	2.15	10.00	пройден	0.36	1.03	0.84	2.39	15.00	пройден
3	MDW	25	35.20	1.14	3.25	10.00	пройден	0.37	1.04	1.20	3.41	15.00	пройден

4.6.4. Вывод:

В данном тестовом случае были получены ожидаемые результаты.

4.7. Тестовый случай (7): Сопоставимость – Влияние диаметра пробирки и техники взятия крови на параметр MDW

4.7.1. Метод: Требования: Техническое задание – система Barracuda PN 0305410, версия 3.1.3.15.10

Техника взятия крови: Целью тестирования с проверкой техники взятия крови было сравнение результатов по MDW, полученных с использованием проб крови, бравшихся при помощи закрытой системы, с результатами, полученными для проб, собиравшихся в открытую пробирку. Тестирование со сравнением техник взятия крови проводилось в соответствии с документами CLSI H26-A2 и EP09-A3. Пробы отбирались таким образом, чтобы их показатели охватывали весь диапазон измерений параметра MDW и все уровни, значимые с медицинской точки зрения.

Диаметр пробирки: Целью тестирования с проверкой влияния диаметра пробирки было сравнение результатов по MDW, полученных при использовании стандартной пробирки диаметром 13 мм, с результатами, полученными при использовании пробирок меньшего диаметра (8 мм и 11 мм). Тестирование с оценкой влияния диаметра пробирки на параметр MDW, связанное с отчетом SAR 9353-0036, проводилось в соответствии с документом CLSI H26-A2 с использованием следующих пробирок производства компании *Sarstedt*:

- PN 06.1664.100, 8 мм x 66 мм, партия №7511411, годна до 31/01/2019;
- PN 05.1167.100, 11 мм x 66 мм, партия №7033311, годна до 28/02/19;
- PN 04.1901.100, 13 мм x 65 мм, партия №7031912, годна до 30/11/18.

ПРИМЕЧАНИЕ: Используемые пробирки *Sarstedt* содержали антикоагулянт К₃ ЭДТА. Для того, чтобы минимизировать вариацию

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

показателей, мы брали пробирки одного и того же производителя с одним и тем же антикоагулянтом, при этом диаметр пробирки был единственной переменной. Компания *Sarstedt* оказалась единственным представителем в Списке поставщиков пробирок для гематологических исследований (см. ссылочный документ 1.3.36), который предлагал полный ассортимент пробирок диаметром от 8 мм до 13 мм. Целью настоящего теста была оценка влияния диаметра пробирки на параметр MDW, а не влияние антикоагулянта на этот параметр.

Для охвата диапазонов значения MDW < 20, 20-25 и > 25, мы комбинировали нормальные пробы и пробы с отклонениями от нормы, возраст которых составлял от 4 до 24 часов, с подготовленными пробами (нормальными пробами, выдержанными в холодильнике при температуре 2-8°C на протяжении 24 часов). Перед началом анализа все пробы отстаивались при комнатной температуре на протяжении не менее 4 часов.

4.7.2. Статистический подход:

Этот исследование со сравнением методов проводилось в соответствии с документом CLSI EP09-A3. Для анализа данных мы использовали статистический пакет SAS. Мы рассчитывали общие сводные статистические данные и строили графики Бланда-Альтмана. Анализ с регрессией Деминга проводился с использованием реплики 1 Исследуемого образца против реплики 1 контрольной пробы.

- Для проверки техник взятия крови, за исследуемый образец принималась проба, собранная в единственную открытую пробирку. В качестве контроля мы использовали кровь, взятую с использованием закрытой системы;
- Для проверки влияния диаметра пробирки, за исследуемый образец принималась пробирка диаметром 8 мм или 11 мм. В качестве контроля мы использовали пробирку диаметром 13 мм.

Смещение между техниками рассчитывалось по линии регрессии на 50 перцентиле наблюдаемого диапазона значений MDW и в двух пограничных точках (MDW=19.5 и MDW=20). Доверительные пределы оценок смещения рассчитывались на основании стандартных ошибок смещения и уровня доверия в 95%. Верхний и нижний доверительные пределы сравнивались с допустимыми пределами.

4.7.3. Результаты проверки техник взятия крови:

Всего мы проанализировали 60 образцов цельной крови (20 нормальных образцов и 40 образцов с отклонениями от нормы), помещенных в K₂ ЭДТА и взятых с применением техник сбора крови с использованием закрытой системы и в открытые пробирки в период с 04/01/2018 г. по 10/01/2018 года. Образцы анализировались на приборе DxH 800 AV48896 при комнатной

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

температуре. В момент анализа возраст образцов составлял от 4 до 24 часов. Порядок анализа двух исследуемых техник был случайным.

Общие статистические данные по контрольной и исследуемой технике приведены в Табл. 7. В графике Бланда-Альтмана (Рис. 1) по оси X указаны усредненные значения для исследуемой и контрольной техники, а по оси Y представлена разница между исследуемой и контрольной техникой. Зеленая линия обозначает смещение, а синие линии обозначают среднее значение ± 2 SD, также известное как 95%-ный предел согласия (LOA). Предел согласия является не спецификацией, а пределом, рассчитываемым по данным на основании вариации этих данных во взятой пробе. Этот предел основан на уровне доверия (уровень доверия 95%), который подразумевает, что определенный процент данных может выходить за пределы этого диапазона. График Бланда-Альтмана не показывает какие-либо тенденции и/или смещения в разбросе разницы.

График регрессии приведен на Рис. 2. Красные точки соответствуют отдельным пробам. Зеленая линия обозначает равенство, при котором измерения для исследуемой и контрольной техники идеально совпадают друг с другом. Синяя линия является линией наибольшего соответствия данных.

Статистические данные регрессионного анализа приведены в Табл. 8. Наклон кривой статистически не отличается от единицы, а точка пересечения статистически не отличается от нуля. Обе эти оценки указывают на то, что методы согласуются друг с другом. Смещение, оцененное по регрессионной линии на 50-м перцентиле и в двух предельных точках, статистически не отличается от нуля, а абсолютные значения нижнего/верхнего доверительного предела находятся в допустимых пределах (Табл. 9).

Табл. 7: Общая статистика: Контрольная техника = закрытая система, Исследуемая техника = единственная открытая пробирка

Кол-во (N)	Средние		Разница	95%-ные доверительные пределы	
	Контроль	Исследуемая техника		Нижний	Верхний
60	23.180	23.124	-0.055	-0.441	0.330

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

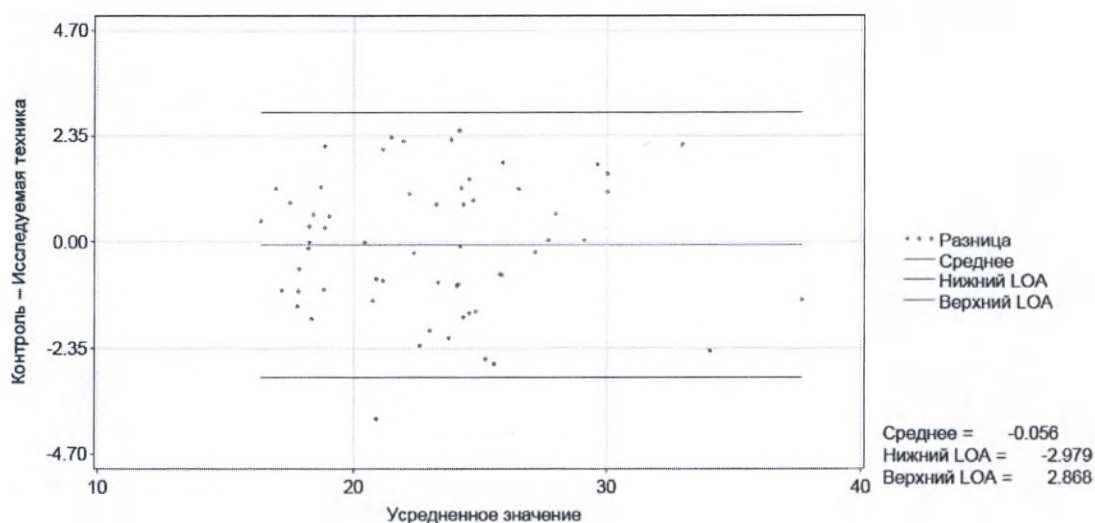
Табл. 8: Статистические данные регрессионного анализа и корреляция

Наклон	95%-ные доверительные пределы		Точка пересечения	95%-ные доверительные пределы		Корреляция
	Нижний	Верхний		Нижний	Верхний	
1.005	0.910	1.099	-0.162	-2.312	1.987	0.947

Табл. 9: Смещение в перцентиле/предельной точке

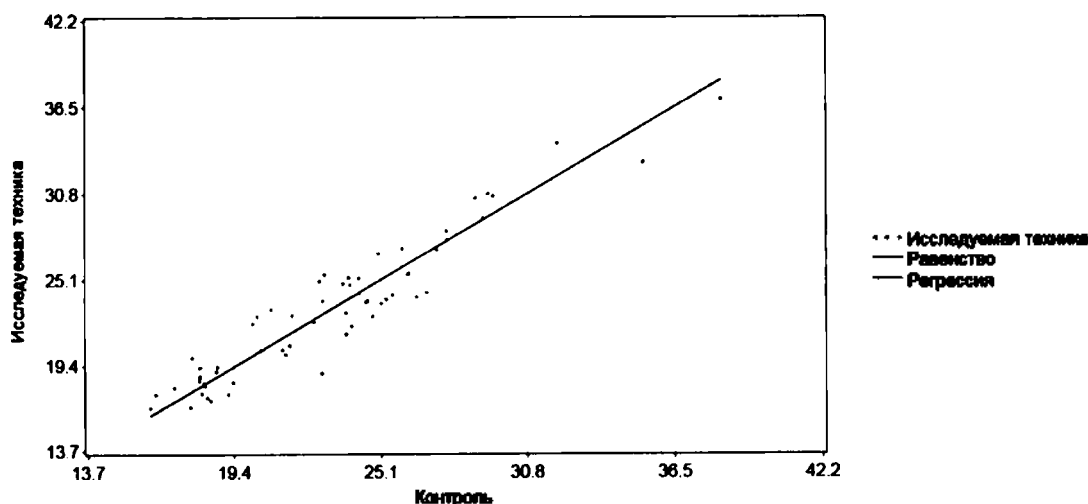
	Уровень	Смещение	95%-ные доверительные пределы		Допустимый предел (±)	Вывод
			Нижний	Верхний		
50-й перцентиль	23.27	-0.06	-0.45	0.34	1.0	пройден
Предельная точка 1	19.50	-0.07	-0.54	0.40	1.0	пройден
Предельная точка 2	20.00	-0.07	-0.51	0.37	1.0	пройден

Рис. 1: График Бланда-Альтмана значений MDW, полученных с использованием прибора DxH 800 AV48896 (КАНАЛЫ)
Контроль=закрытая система; Исследуемая техника=сбор в единственную открытую пробирку



	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	------------------------------------

Рис. 2: Регрессионный график значений MDW, полученных с использованием прибора DxH 800 AV48896 (КАНАЛЫ)
Контроль=закрытая система; Исследуемая техника=сбор в единственную открытую пробирку
График Деминга используется для оценки параметров регрессии.



4.7.4. Результаты оценки влияния диаметра пробирки:

Всего мы взяли 80 образцов (20 нормальных образцов, 49 образцов с отклонениями от нормы и 11 подготовленных образцов), которые собирались в пробирки *Sarstedt* трех размеров с K_3 ЭДТА. Образцы анализировались в дублях в тестовом режиме CD на приборе DxH 80000 AV48896 при комнатной температуре в период с 01/03/2018 г. по 15/03/2018 г. Порядок анализа пробирок трех размеров был случайным.

Для того, чтобы уравновесить количество проб в каждом диапазоне и соблюсти установленный предел использования подготовленных образцов в 10%, для проведения мы использовали 61 пробу:

MDW >25: 3 нативных образца и 6 подготовленных образцов;

MDW от 20 до 25: 26 нативных образцов;

MDW <20: 26 нативных образцов.

Общие статистические данные по контролю и исследуемой технике приведены в Табл. 10. На графиках Бланда-Альтмана (Рис. 3 и Рис. 5) по оси X показано усредненное значение для контроля и исследуемой техники, а по оси Y представлена разница между контролем и исследуемой техникой. Зеленая линия представляет смещение, а синие линии обозначают среднее значение $\pm 2SD$, также известное как 95%-ный предел согласия (LOA). Предел согласия является не спецификацией, а пределом, рассчитываемым по данным

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсе	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	--

на основании вариации этих данных по взятой пробе. Этот предел основан на уровне доверия (уровень доверия 95%), который подразумевает, что определенный процент данных может выходить за пределы этого диапазона. График Бланда-Альтмана не показывает какие-либо тенденции и/или смещения в разбросе разницы. Регрессионные графики приведены на Рис. 4 и

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	--

Рис. 6. Красные точки соответствуют отдельным пробам. Зеленая линия обозначает равенство, при котором измерения для исследуемой и контрольной техники идеально совпадают друг с другом. Синяя линия является линией наибольшего соответствия данных.

Статистические данные регрессионного анализа приведены в Табл. 11. Наклон кривой статистически не отличается от единицы, а точка пересечения статистически не отличается от нуля. Обе эти оценки указывают на то, что методы согласуются друг с другом. Смещение, оцененное по регрессионной линии на 50-м перцентиле и в двух предельных точках, статистически не отличается от нуля, а абсолютные значения нижнего/верхнего доверительного предела находятся в допустимых пределах (Табл. 12 и Табл. 13).

Табл. 10: Общие статистические данные: Контроль = MDW образца в пробирке диаметром 13 мм, Исследуемая техника = MDW в пробирке диаметром 8 мм и MDW в пробирке диаметром 11 мм

Размер пробирки	Кол-во (N)	Средние		Разница	95%-ные доверительные пределы	
		Контроль	Исследуемая техника		Нижний	Верхний
8 мм	61	21.364	21.716	0.352	-0.186	0.890
11 мм	61	21.364	21.177	-0.187	-0.661	0.287

Табл. 11: Статистические данные регрессионного анализа и корреляция

Размер пробирки	Наклон	95%-ные доверительные пределы		Точка пересечения	95%-ные доверительные пределы		Корреляция
		Нижний	Верхний		Нижний	Верхний	
8 мм	1.112	0.884	1.340	-2.041	-6.681	2.599	0.905
11 мм	1.053	0.931	1.176	-1.329	-3.865	1.208	0.920

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

Табл. 12: Тестирование с определением смещения на перцентиле/в предельной точке = 8 мм

			95%-ные доверительные интервалы			
	Уровень	Смещение	Нижний	Верхний	Допустимый предел (±)	Вывод
50-й перцентиль	20.430	0.247	-0.267	0.762	1.00	пройден
Пороговое значение 1	19.50	0.143	-0.392	0.678	1.00	пройден
Пороговое значение 2	20.00	0.199	-0.314	0.712	1.00	пройден

Табл. 13: Тестирование с определением смещения на перцентиле/в предельной точке = 11 мм

			95%-ные доверительные пределы			
	Уровень	Смещение	Нижний	Верхний	Допустимый предел (±)	Вывод
50-й перцентиль	20.430	-0.237	-0.714	0.240	1.00	пройден
Пороговое значение 1	19.50	-0.287	-0.777	0.203	1.00	пройден
Пороговое значение 2	20.00	-0.260	-0.740	0.219	1.00	пройден



Документ:

Протокол тестирования с проверкой системы
параметров теста на сепсис

Документ №: Ред.

C25652 Ред. АВ

Рис. 3: График Бланда-Альтмана значений MDW. Контроль=MDW в пробирке диаметром 13 мм; Исследуемая техника=MDW в пробирке диаметром 8 мм

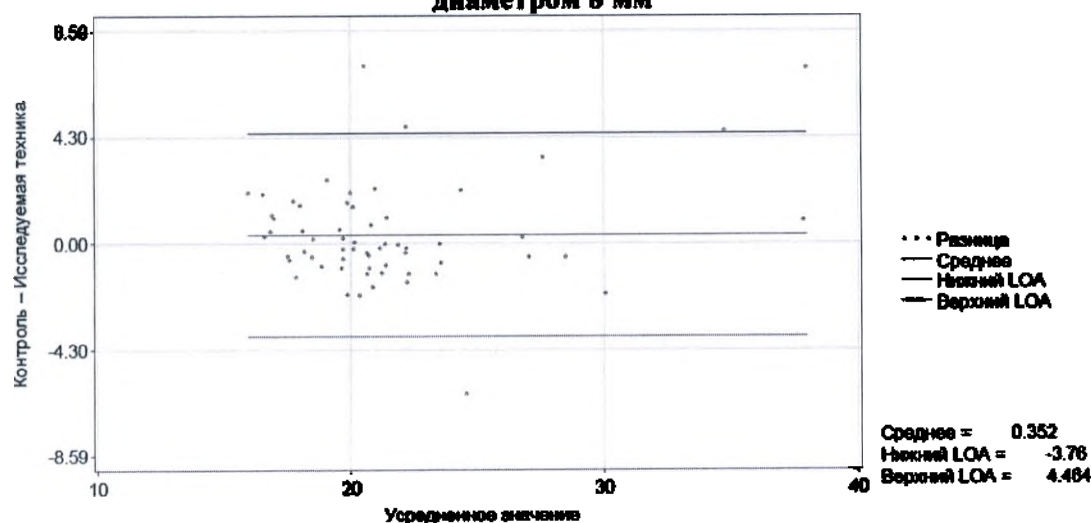
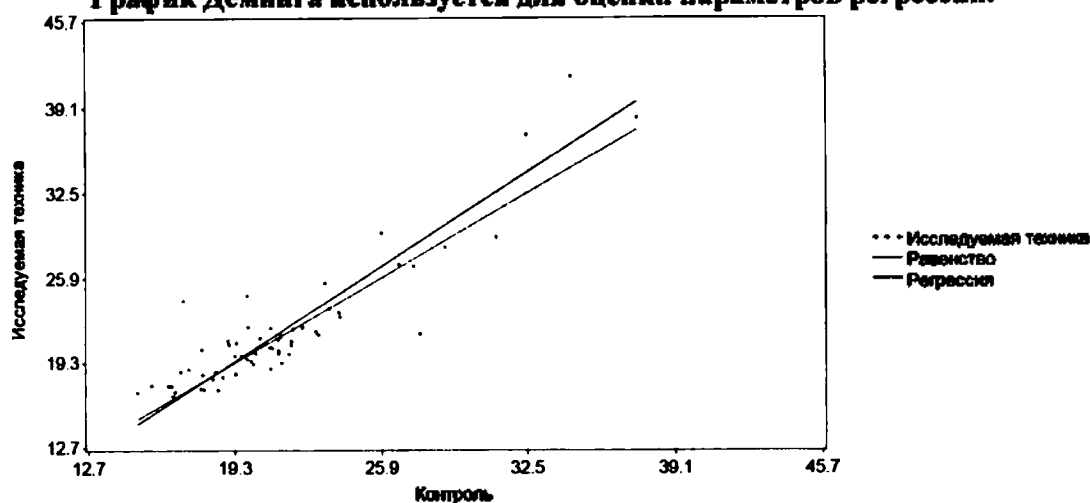
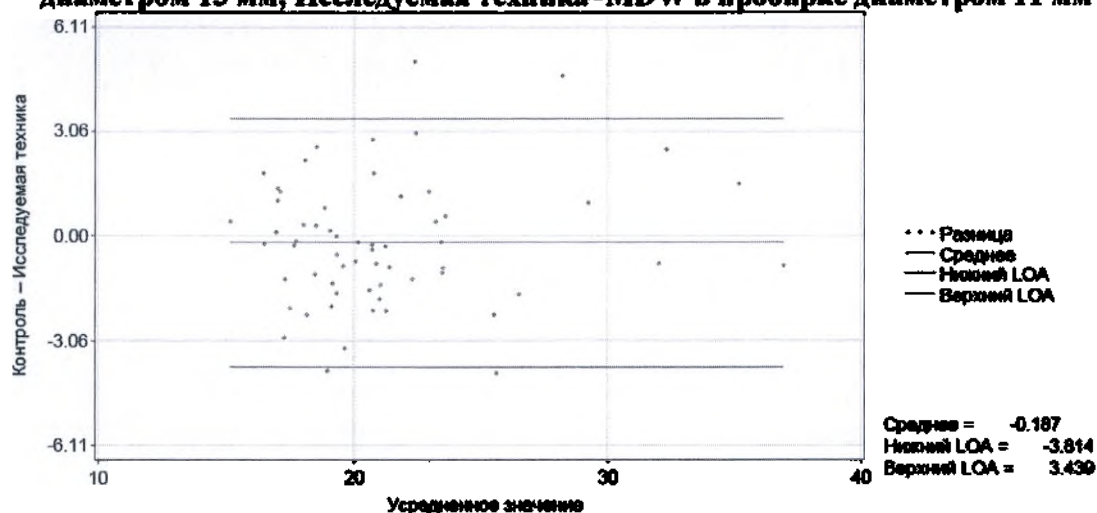


Рис. 4: Регрессионный график значений MDW. Контроль=MDW в пробирке диаметром 13 мм; Исследуемая техника=MDW в пробирке диаметром 8 мм
График Деминга используется для оценки параметров регрессии.



	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	---	--

Рис. 5: График Бланда-Альтмана значений MDW. Контроль=MDW в пробирке диаметром 13 мм; Исследуемая техника=MDW в пробирке диаметром 11 мм





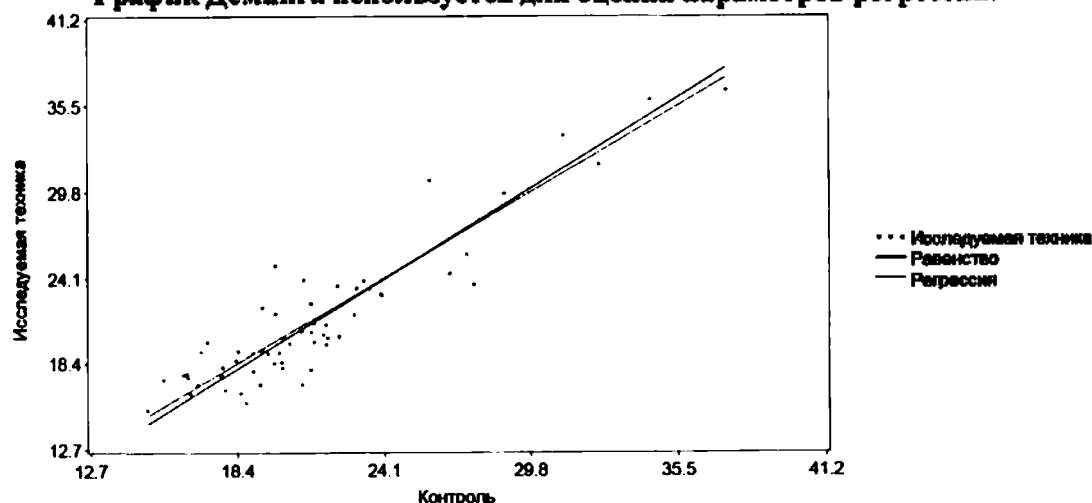
Документ:

Протокол тестирования с проверкой системы
параметров теста на сепсис

Документ №:
Ред.

C25652 Ред. АВ

Рис. 6: Регрессионный график значений MDW. Контроль=MDW в пробирке диаметром 13 мм; Исследуемая техника=MDW в пробирке диаметром 11 мм
График Деминга используется для оценки параметров регрессии.



4.7.5. Вывод:

Техника взятия крови с использованием закрытой системы эквивалентна технике со сбором образца в единственную открытую пробирку.

Пробирки диаметром 8 мм и 11 мм эквивалентны пробиркам диаметром 13 мм.

4.8. Тестовый случай (8): Стабильность проб цельной крови по параметру MDW

Требования: Техническое задание – система Barracuda PN 0305410, версии 3.1.3.1, 3.1.3.3.

4.8.1. Метод:

Целью данного теста было определение характеристик изменений в значениях MDW для нормальных проб крови с течением времени. Каждая проба подготавливалась путем помещения крови во множество пробирок с K_2 ЭДТА, соединения всех образцов в одной большой чистой пробирке и последующего помещения отмеренных аликвот в отдельные чистые промаркированные пробирки в каждый контрольный момент времени. Таким образом мы подготовили двадцать проб, взятых у разных доноров, и проанализировали их в следующие контрольные моменты времени: T0 (≤ 30 минут после взятия), T1 (через 1 час ± 15 минут), T2 (через 2 часа ± 15 минут), T3 (через 3 часа ± 15 минут), T4 (через 4 часа ± 15 минут) и T5 (через 5 часов ± 15 минут). Отмеренные аликвоты проб анализировались в дублях в моменты T0, T1, T2,

 BECKMAN COULTER	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
--	---	--

Т3, Т4 и Т5 в тестовом режиме CDR. Все пробирки хранились при контролируемой комнатной температуре.

Данный тестовый случай проводился на трех приборах при температуре в рабочем диапазоне прибора DxH 800 в период с 27/03/2017 г. по 31/03/2017 г.:

DxH 800 AV42827	60°F
DxH 800 AV48896	75°F
DxH 800 AV42826	90°F

На всех трех приборах анализировались одни и те же вышеупомянутые пробы, взятые у двадцати доноров.

4.8.2. Статистический метод:

Мы использовали многочлен второй степени (Табл. 15, Табл. 18 и Табл. 21) для моделирования изменений в значениях MDW с течением времени. Вариация от пробы к пробе считалась случайной. Уход значений в каждой временной точке рассчитывался как разница между спрогнозированной реакцией в нулевой точке и спрогнозированной реакцией, бравшейся из регрессионной модели в каждой временной точке. Стандартная ошибка ухода значений рассчитана на основании стандартных полиномиальных оценок и их ковариации. Мы рассчитали двусторонний 95%-ный доверительный предел ухода значений. Для оценки параметров модели мы использовали статистический пакет Proc Mixed SAS.

4.8.3. Результаты:

Принятие корректирующих мер по отчету SAR 9353-0028 привело к обновлению алгоритма. Мы установили набор правил построения алгоритма, который позволял генерировать неполные значения (....) параметров MDW и LDW при обнаружении лизиса эритроцитов. Впоследствии, 07/02/2018 г. мы проанализировали черновые данные по новому алгоритму ALGORITHMMS_BARRACUDA-INT-VIR0-1617. Полученные неполные результаты по MDW удалялись, а оставшиеся данные анализировались повторно. Это повлияло только на данные, полученные при температуре 90°F. Перечень исключенных серий приведен в Таблице 24.

Тестовые приборы DxH 800 соответствовали спецификации для стабильности пробы по параметру MDW, приведенной в документе «Техническое задание – система Barracuda (DxH 800)» и в Табл. 14 ниже.

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	------------------------------------

Табл. 14: Требования к стабильности пробы (цельная кровь) по параметру MDW

Параметр	Ед. изм.	Диапазон стабильности	При контролируемой комнатной температуре (время)
MDW	N/A	± 4.5	4 часа

Результаты для тестовых приборов DxH 800 приведены в таблицах с Табл. 15 по Табл. 23 и на рисунках с Рис. 7 по Рис. 9.

Табл. 15: Регрессионная модель – Оцененные параметры прибора DxH800 AV42827 при температуре 60°F

Параметр	Оценка
Точка пересечения	17.2844
Возраст	0.3257
Возраст*Возраст	0.02399

Табл. 16: Средние значений стабильности пробы цельной крови по временным точкам при анализе на приборе DxH800 AV42827 при температуре 60°F

Измеряемая величина	T0 (до 30 мин после взятия)	T1 (через 1 после взятия $\pm$ 15 мин)	T2 (через 2 после взятия $\pm$ 15 мин)	T3 (через 3 после взятия $\pm$ 15 мин)	T4 (через 4 часа после взятия $\pm$ 15 мин)	T5 (через 5 после взятия $\pm$ 15 мин)
MDW	17.29	17.66	17.95	18.53	18.98	19.50

**Табл. 17: Уход показателей стабильности пробы цельной крови по возрасту пробы
Прибор DxH 800 AV42827 при температуре 60°F**

Измеряемая величина	Возраст	Оцененный уход	Нижний 95%-ный доверительный предел	Верхний 95%-ный доверительный предел
MDW	1 час	0.35	0.09	0.61
MDW	2 часа	0.75	0.34	1.15
MDW	3 часа	1.19	0.74	1.65
MDW	4 часа	1.69	1.25	2.12

Рис. 7: Прибор DxH 800 AV42827 при температуре 60°F

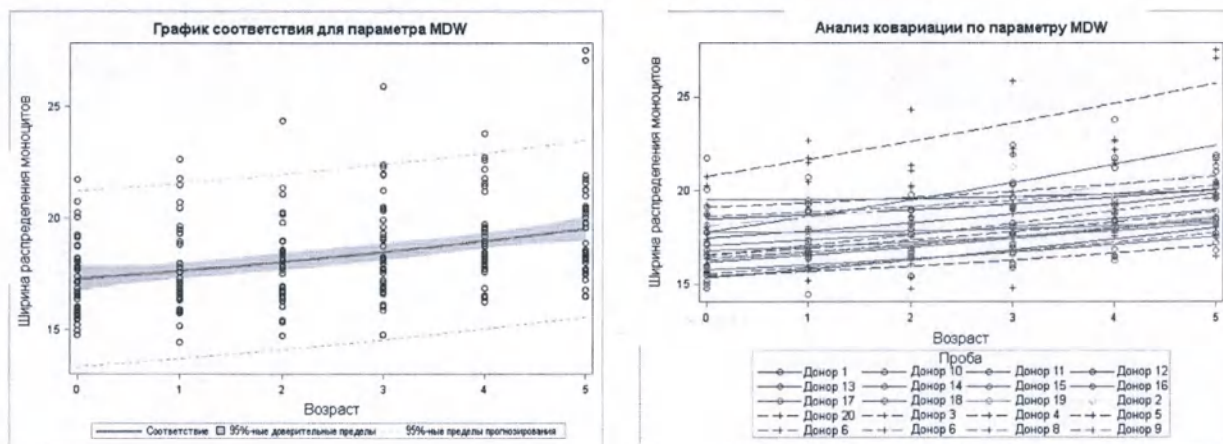


Табл. 18: Регрессионная модель – Оцененные параметры прибора DxH800 AV48896 при температуре 75°F

Параметр	Оценка
Точка пересечения	16.7938
Возраст	1.1787
Возраст*Возраст	-0.1530

Табл. 19: Средние значений стабильности пробы цельной крови по временным точкам при анализе на приборе DxH800 AV48896 при температуре 75°F

Измеряемая величина	T0 (до 30 мин после взятия)	T1 (через 1 после взятия ± 15 мин)	T2 (через 2 после взятия ± 15 мин)	T3 (через 3 после взятия ± 15 мин)	T4 (через 4 часа после взятия ± 15 мин)	T5 (через 5 после взятия ± 15 мин)
MDW	16.77	17.75	18.79	18.90	18.84	18.99

Табл. 20: Уход показателей стабильности пробы цельной крови по возрасту
пробы
Прибор DxH 800 AV4886 при температуре 75°F

Измеряемая величина	Возраст	Оцененный уход	Нижний 95%-ный доверительный предел	Верхний 95%-ный доверительный предел
MDW	1 час	1.03	0.77	1.28
MDW	2 часа	1.75	1.35	2.14
MDW	3 часа	2.16	1.72	2.60
MDW	4 часа	2.27	1.85	2.68

Рис. 8: Прибор DxH 800 AV48896 при температуре 75°F

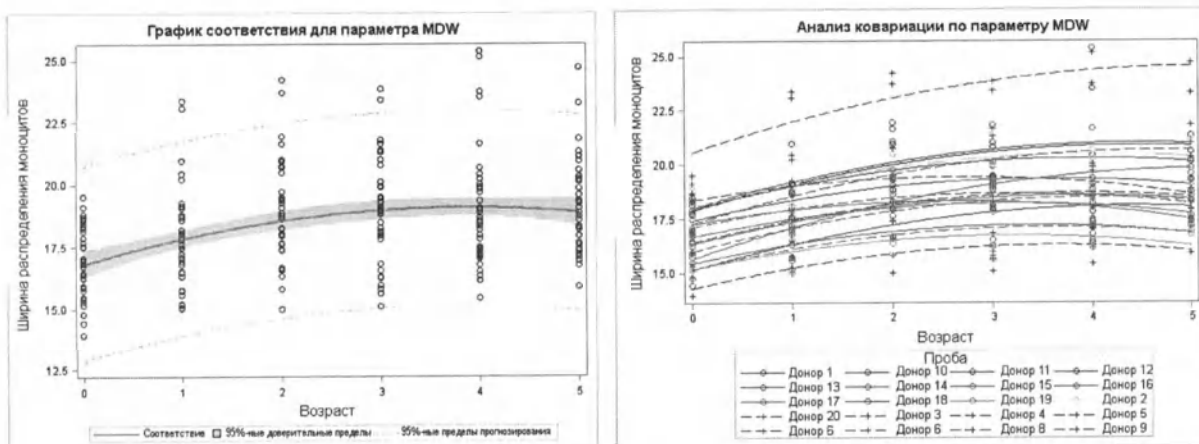


Табл. 21: Регрессионная модель – Оцененные параметры прибора DxH800 AV42826 при температуре 90°F

Параметр	Оценка
Точка пересечения	15.7605
Возраст	0.6769
Возраст*Возраст	-0.08269

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

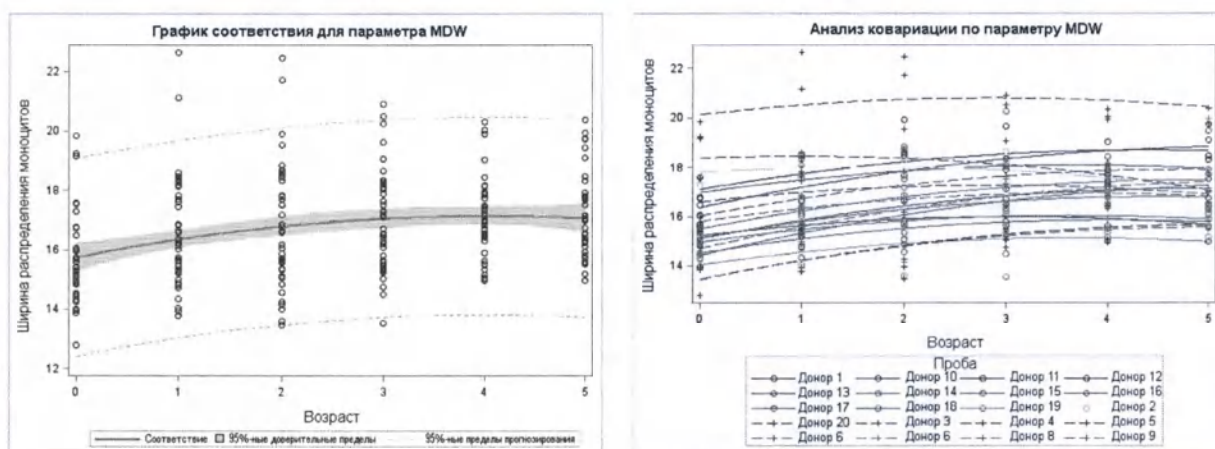
Табл. 22: Средние значений стабильности пробы цельной крови по временным точкам при анализе на приборе DxH800 AV42826 при температуре 90°F

Измеряемая величина	T0 (до 30 мин после взятия)	T1 (через 1 после взятия ± 15 мин)	T2 (через 2 после взятия ± 15 мин)	T3 (через 3 после взятия ± 15 мин)	T4 (через 4 часа после взятия ± 15 мин)	T5 (через 5 после взятия ± 15 мин)
MDW	15.59	16.61	16.77	16.97	17.01	17.16

Табл. 23: Уход показателей стабильности пробы цельной крови по возрасту пробы DxH 800 AV42836 при температуре 90°F

Измеряемая величина	Возраст	Оцененный уход	Нижний 95%-ный доверительный предел	Верхний 95%-ный доверительный предел
MDW	1 час	0.59	0.38	0.81
MDW	2 часа	1.02	0.68	1.36
MDW	3 часа	1.29	0.91	1.67
MDW	4 часа	1.38	1.02	1.75

Рис. 9: Прибор DxH 800 AV42836 при температуре 90°F



Значения MDW со временем менялись в сторону увеличения. Добавление антикоагулянта в кровь, как это происходит при сборе крови в специальную

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

пробирку, влияет на составляющие кровь клетки. В Специальном отчете Международного совета по стандартизации в области гематологии по антикоагуляционным свойствам ЭДТА (см. ссылочный документ 1.3.37) говорится о том, что в крови с добавленной ЭДТА, которая хранилась при температуре окружающей среды 20-24°C, через один час хранения наблюдалась незначительная вакуолизация моноцитов, которая через четыре часа достигла умеренной степени. Это совпадает с изменениями параметра MDW, которые наблюдались в рамках данного теста.

Табл. 24: Исключение реплик, использовавшихся для тестирования на стабильность параметров проб цельной крови

Имя файла	Идентификатор пробы	Температура	Временная точка	Площадка	Тестовый случай	Реплика	Причина исключения
2017-03-27T09-01-31_01_K2_90_002_00252_54	Донор 2	90°F	T0	BCI	8	1	Серия, помеченная флагом
2017-03-27T13-40-43_01_K2_90_002_00252_74	Донор 2	90°F	T5	BCI	8	1	Серия, помеченная флагом
2017-03-27T16-44-07_01_K2_90_003_00251_109	Донор 3	90°F	T3	BCI	8	2	Серия, помеченная флагом

4.8.4. Вывод:

Мы определили профиль MDW по мере старения проб цельной крови. Профиль соответствовал установленным внутренним критериям приемлемости.

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

5. Вывод

Отклонения от процедуры тестирования: В таблицы с 7 по 13 Тестового случая (7) «Сопоставимость», и таблицы 15, 18 и 21 Тестового случая (8) «Стабильность параметров проб цельной крови» были добавлены предоставленные отделом биостатистики дополнительные данные, требуемые для подачи документов в регуляторный орган.

Тестовый случай	Статус
Тестовый случай (1): Ежедневные проверки	Тест пройден
Тестовый случай (2): Ежедневное закрытие системы	Тест пройден
Тестовый случай (3) Калибровка и первоначальное контрольное восстановление данных	Тест пройден
Тестовый случай (4): Ежедневное контрольное восстановление данных	Тест пройден
Тестовый случай (5): Повторяемость параметра MDW (с точностью в пределах серии)	Тест пройден
Тестовый случай (6): Воспроизводимость параметра MDW (с использованием клеточного контроля 6C Plus)	Тест пройден
Тестовый случай (7): Сопоставимость – Влияние диаметра пробирки на параметр MDW	Тест пройден
Тестовый случай (7): Сопоставимость – Влияние техник взятия крови на параметр MDW	Тест пройден
Тестовый случай (8): Стабильность параметров проб цельной крови по параметру MDW	Тест пройден

В результате настоящей оценки были сгенерированы следующие отчеты SAR и ошибки ПО TFS:

Номер SAR	Название	Приоритет	Состояние
9353-0025	Требования по сопоставимости параметров теста на сепсис версии 3.1.3.15.10 – отказ для приборов DxH800 AV42826, AV42827 и AV48896	В	Закрит
9353-0033	Поэтапная стратегия ввода для Кз ЭДТА	В	В работе
9353-0036	Использование пробирок малого диаметра (<13 мм) для теста на сепсис	В	Проверяется

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

Отчет SAR 9353-0033 все еще находится в процессе рассмотрения, а потому возможно проведение дополнительного тестирования с определением характеристик антикоагулянта К₃ ЭДТА. По этой причине, в первоначальной версии Приложения индикатора сепсиса на ранних стадиях будет использоваться только К₂ ЭДТА (см. ссылочный документ 1.3.35).

Тестирование по отчету SAR 9353-0036 было завершено, и его результаты приведены в Тестовом случае 7, описанном в настоящем протоколе. Отчет SAR будет проверен и закрыт после утверждения настоящего протокола.

Номер ошибки TFS	Название	Состояние	Причина устранения
6535	Введение подробного отчета по контролю качества серий вручную с активацией функции расширенного контроля качества	Закрыта	Ошибка устранена/проверена
6650	ПО Sepsis версии 3.8.0.92 Неожиданная ошибка при перезапуске компьютера	Закрыта	Ошибка устранена/проверена

6. Приложение

6.1. Данные по оценке

6.1.1. Данные по проверке, полученные в ходе настоящей оценки, включая данные в лабораторных журналах и распечатках с приборов, хранятся в выделенном архиве Лаборатории гематологических разработок и исследований в документах по Проекту №СА9353.

6.1.2. Файлы с данными анализов, проводившихся в следующих тестовых случаях, также прилагаются к настоящему отчету в системе CPDM: Тестовый случай (5) «Повторяемость», Тестовый случай (6) «Воспроизводимость», Тестовый случай (7) «Сопоставимость техник взятия крови и влияния диаметра пробирки на параметр MDW» и Тестовый случай (8) «Стабильность параметров проб цельной крови».

7. Краткая информация об изменениях, внесенных в документ

Редакция	Дата	Автор	Описание изменения
АА	13/02/2018	Кейти Кармен	Первоначальный выпуск
АВ	16/04/2018	Кейти Кармен	• Добавлены ссылочные документы 1.3.32, 1.3.33, 1.3.34, 1.3.35, 1.3.36 и 1.3.37;



Документ:

Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис

Документ №: Ред.

C25652 Ред. АВ

		• Тестовый случай (5): После воспроизведения данных добавлена таблица исключенных/включенных серий; • Тестовый случай (6): При взаимодействии со специалистами по биостатистике, перефразирован статистический подход; • Добавлен тип антикоагулянта ЭДТА, использовавшегося в тестовых случаях 5, 7 и 8; • Тестовый случай (7): При взаимодействии со специалистами по биостатистике, пересмотрен метод, статистический подход и результаты по оценке техник взятия крови. Добавлены результаты по оценке влияния диаметра пробирки на параметр MDW в рамках рассмотрения отчета SAR 9353-0036. Обновлено разделы 1 и 2, а также тестовые случаи 3 и 4, путем добавления в них информации, связанной с настоящим тестированием; • Тестовый случай (8): При сотрудничестве со специалистами по биостатистике, пересмотрен метод, статистический подход и результаты случая. После воспроизведения данных добавлена таблица исключенных серий. В шапке таблицы °C исправлены на °F; • Раздел 5: Обновлено вывод и таблицы SAR, добавлено описание отклонения от процедуры тестирования (добавлены табличные данные, предоставленные отделом биостатистики); • В список утверждений документа добавлен специалист по биостатистике Карен Лоу.
--	--	---

	Документ: Протокол тестирования с проверкой системы параметров теста на сепсис	Документ №: Ред. C25652 Ред. АВ
---	--	---

8. Утверждение документа

Имя печатными буквами	Подпись	Функция в процессе утверждения документа
Лурдес Виллануэва	CPDM Утвержден	Контроль качества – Разработка новый продуктов
Мильтон Своби	CPDM Утвержден	Разработка - Системы
Паскаль Адриен Гильо	CPDM Утвержден	Нормативно-правовое регулирование
Карен Лоу	CPDM Утвержден	Биостатистика
Кейти Кармен	CPDM Утвержден	Разработка – Проверка эффективности систем

Распространение документа: CPDM



Заявление о резюме технического документа

Для предъявления по месту требования

Я, Нанетт Канепа (Nanette Canepa), как должным образом уполномоченный сотрудник отдела нормативно-правового регулирования компании «Бекмен Культер Инк.» (Beckman Coulter, Inc.) и от ее имени, на основании известной мне информации настоящим заявляю, что прилагаемые документы являются точными копиями резюме технического документа, которое включено в это регистрационное досье, чтобы предоставить вспомогательную информацию для целей регистрации продуктов для перечисленных ниже продуктов.

Наименование продукта

Система клеточного анализа UniCel DxH 900 Coulter с принадлежностями

Лицо с правом подписи:

<подписано>

Нотариус или сотрудник, заполняющий настоящее свидетельство, удостоверяет только личность лица, подписавшего документ, который прилагается к свидетельству, но не верность, точность и действительность самого документа.

Штат Калифорния)

ss

Округ Ориндж)

В среду, 26 июля 2023 года, в присутствии меня, государственного нотариуса, Ксочитла Мераза (Xochitl Meraz), Нанетт Канепа (Nanette Canepa) лично доказал(-а) мне на основании удовлетворительных свидетельств, что именно он(-а) является тем лицом, именем которого подписан соответствующий документ, подтвердил(-а) мне, что он(-а) осуществил(-а) такое действие в рамках своих должностных обязательств и что своей подписью на документе он(-а) удостоверил(-а) такой документ от имени физического или юридического лица (лиц), от имени и по поручению которого(-ых) он(-а) действовал(-а).

Я заявляю ПОД СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО в соответствии с законодательством штата Калифорния, что предыдущий параграф является подлинным и правильным.

УДОСТОВЕРЯЮ своей подписью и официальной печатью.

<подписано>

Нотариус

<Печать: КСОЧИТЛ М. МЕРАЗ

Нотариус штата Калифорния

Округ Ориндж

Лицензия № 2390754

Срок полномочий истекает 10 февраля 2026 года>

Перевод с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Искусных Дмитрием Александровичем



250 бульвар С. Крамер, Бреа, Калифорния, 92821 (250 S Kraemer Blvd, Brea, CA 92821) •
714.993.5321. • www.beckmancoulter.com

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать восьмого августа две тысячи двадцать третьего года

Я, Алехин Евгений Владимирович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Искусных Дмитрия Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

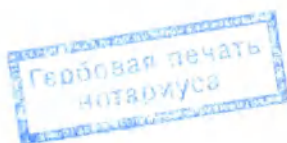
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 57/171-н/77-2023-12-1356.

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



Е.В.Алехин



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать восьмого августа две тысячи двадцать третьего года

Я, Алехин Евгений Владимирович, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 57/171-н/77-2023-12-1357.

Уплачено за совершение нотариального действия: 28400 руб. 00 коп.



Е.В.Алехин