



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12409-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-47-3110-595/17-0

VISTO el expediente N° 1-47-3110-595/17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado: **Elecsys HE4**.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado: **Elecsys HE4**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-740-530", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **Elecsys HE4**

Indicación de uso: Inmunoensayo de ECLIA (electroquimioluminiscencia) destinado a la detección cuantitativa in vitro de la HE4 en suero y plasma humanos con el instrumento cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-HE4-biotina x 10.3 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-HE4 marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 21 (VEINTIUN) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-595/17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.05 09:55:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

REF

07027478190



07027478500



100

SYSTEM

cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
HE4	10102

Advertencia

El valor de HE4 de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de HE4 empleado. Los valores de HE4 de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. En caso de cambiar de método de determinación de la HE4 durante el control del tratamiento, confirmar los valores durante el período de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la HE4 en suero y plasma humanos. El test constituye una ayuda para el seguimiento de pacientes con un cáncer epitelial de ovario recurrente o avanzado. Para el seguimiento del cáncer ovárico deben efectuarse mediciones seriadas de los valores de HE4 conjuntamente con otros exámenes clínicos.

Empleado en combinación con el test Elecsys CA 125 II, este test constituye además una herramienta útil para estimar el riesgo de la presencia de un cáncer epitelial de ovario en mujeres pre y posmenopáusicas con una masa pélvica. Los resultados de los análisis deben interpretarse teniendo en cuenta otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el manejo clínico.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

Características

La proteína epididimal humana 4 (HE4, también conocida como WFDC2) pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas nucleares de 4 enlaces disulfuro (WFDC), de las que se supone presentan características propias de los inhibidores de la tripsina.^{1,2} En su forma glucosilada madura, la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 20-25 kDa y consta de una monocadena polipeptídica con dos dominios WFDC.^{3,4}

Originalmente se creyó que la expresión de HE4 era específica del epidídimo.^{4,5} Pero recientemente se descubrió que la HE4 tiene una baja expresión en los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductivo, mientras que su expresión es alta en el tejido del cáncer ovárico.⁶ Asimismo se han detectado altos niveles de secreción en el suero de pacientes con cáncer ovárico.⁷

El cáncer ovárico es la séptima causa de muerte femenina por cáncer a nivel mundial.⁸ Representa el tumor ginecológico más letal pero puede curarse cuando se detecta a tiempo⁹ y se trata por un cirujano experimentado.^{9,10} Ahora bien, los síntomas de cáncer ovárico son a menudo vagos e inespecíficos. Así que la mayoría de los carcinomas ováricos se detectan en una fase tardía disminuyendo la tasa de supervivencia de pacientes al cabo de 5 años desde el 90 % en la fase I hasta inferior al 20 % en la fase IV.¹¹

Empleada como único marcador tumoral, la HE4 tiene una alta sensibilidad para detectar el cáncer ovárico, especialmente en la fase I de la enfermedad que es la fase asintomática. La sensibilidad más alta (76.4 %) - con una especificidad del 95 % - se obtuvo al combinar el test de la HE4 con el del CA 125.^{12,13}

La determinación combinada de CA 125 y HE4 puede contribuir a decidir si una masa pélvica es benigna o maligna en mujeres pre y postmenopáusicas. Aplicados conjuntamente, los dos marcadores tumorales CA 125 y HE4 pueden predecir con mayor exactitud la malignidad que si se aplican por separado.¹² Huhtinen et al. indicaron una sensibilidad del 78.6 % con una especificidad del 95 % en el diagnóstico diferencial entre carcinomas ováricos y quistes del endometrio.¹⁴ Moore et

al. indicaron una exactitud del 94 % en la identificación de masas pélvicas benignas y malignas al combinar los valores de CA 125 y de HE4 en el así llamado algoritmo ROMA (del inglés, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).¹⁵

Además, las concentraciones de HE4 están correlacionadas con la respuesta clínica a la terapia y el estado de las recidivas en mujeres con carcinoma ovárico diagnosticado por tomografía computada. Por esta razón, la HE4 puede convertirse en un importante marcador precoz de recidivas.¹⁶

Principio del test

Principio sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 6 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-HE4 y un anticuerpo monoclonal anti-HE4 marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de cobas link.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack está etiquetado como HE4.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 5.8 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-HE4-biotina, 1 frasco, 10.3 mL:
Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-HE4 (ratón) 0.75 mg/L;
tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-HE4-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 10.3 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-HE4 (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de cobas link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el cobas e pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys HE4

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, EDTA di y tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio que contengan gel de separación.

Criterio: Pendiente 0.9-1.1, coeficiente de correlación ≥ 0.95 .

Estable durante 5 horas a 20-25 °C; 2 días a 2-8 °C; 12 semanas a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 2 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 05950945190, HE4 CalSet para 4 x 1.0 mL
- [REF] 05950953190, PreciControl HE4 para 4 x 1.0 mL
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e** 801

Para la evaluación del riesgo de cáncer ovárico epitelial con ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica):

- [REF] 11776223322, CA 125 II, 100 test
- [REF] 11776240322, CA 125 II CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 4 x 3 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o
- [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras

Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al método HE4 EIA de Fujirebio Diagnostics, Inc.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador. Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HE4.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente en pmol/L la concentración de analito de cada muestra.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 1130 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 66 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ o $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 205 \text{ nmol/L}$ o $\leq 50 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 1500 \text{ UI/mL}$

Criterio: Recuperación dentro de ± 3 pmol/L del valor inicial para muestras ≤ 30 pmol/L y dentro de ± 10 % del valor inicial para muestras > 30 pmol/L.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ($> 5 \text{ mg/día}$), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración. -2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys HE4

No se ha registrado el efecto prozona (high dose hook) con concentraciones de HE4 de hasta 40000 pmol/L.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 18 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos anticancerígenos sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos anticancerígenos

Fármaco	Concentración (µg/mL)
Carboplatino	600
Cisplatino	180
Ciclofosfamida	500
Dexametasona	20
Doxorrubicina	120
Leucovorina	750
Melfalán	15
Metotrexato-disódico	1000
Paclitaxel	265
Fluorouracilo	900
Bevacizumab (Avastin)	750
Erlotinib (Tarceva)	150
Rituximab (MabThera)	750
Trastuzumab (Herceptin)	600

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

15-1500 pmol/L (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva principal). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 15 pmol/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 1500 pmol/L (o hasta 30000 pmol/L para muestras diluidas de 1/20).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 5 pmol/L

Límite de Detección = 15 pmol/L

Límite de Cuantificación = 20 pmol/L

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio para la precisión de ≤ 20 %.

Se efectuó un estudio interno en base al protocolo EP17-A2 del CLSI. El Límite de Blanco y el Límite de Detección se determinaron resultando:

Límite de Blanco = 3.26 pmol/L

Límite de Detección = 3.44 pmol/L

El Límite de Cuantificación se determinó con ≥ 4 muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas con 1 analizador. El Límite de Cuantificación fue de 6.75 pmol/L con un coeficiente de variación intermedio para la precisión de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de HE4 superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent MultiAssay. Se recomienda una dilución a 1:20 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 75 pmol/L.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos

Un estudio llevado a cabo en un centro clínico alemán con el test Elecsys HE4 en muestras de suero de 358 mujeres aparentemente sanas dio los siguientes resultados:

Edad (años)	N	HE4 (pmol/L)	
		Mediana	Percentil 95
< 40	127	42.0	60.5
40-49	65	44.3	76.2
50-59	60	47.9	74.3
60-69	60	55.0	82.9
≥ 70	46	62.1	104

En la tabla siguiente, se indica la distribución porcentual (%) de los valores del test HE4 determinados en dos centros clínicos de España y Alemania con el test Elecsys HE4 a partir de 896 muestras femeninas:

	Valores del test Elecsys HE4 (pmol/L)					
	0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500	
N (distribución porcentual)						
Mujeres aparentemente sanas						
Mujeres premenopáusicas	90 (84.4 %)	76 (14.4 %)	13 (1.1 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Mujeres posmenopáusicas	106 (59.4 %)	63 (37.7 %)	40 (2.8 %)	3 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Enfermedades benignas						
Mujeres premenopáusicas	177 (90.4 %)	160 (9.0 %)	15 (0.6 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Mujeres posmenopáusicas	102 (60.8 %)	62 (30.4 %)	31 (8.8 %)	9 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Embarazadas	50 (100 %)	50 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Enfermedades no ginecológicas	35 (45.7 %)	16 (17.1 %)	6 (17.1 %)	6 (17.1 %)	7 (20.0 %)	0 (0.0 %)
ICC ^{b)}	23 (39.1 %)	9 (47.8 %)	11 (13.0 %)	3 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Cáncer						
Cáncer ovárico	39 (30.8 %)	12 (17.9 %)	7 (33.3 %)	13 (12.8 %)	5 (6.2 %)	2 (5.1 %)
Mujeres premenopáusicas						
Cáncer ovárico	97 (10.3 %)	10 (19.6 %)	19 (35.1 %)	34 (28.9 %)	28 (6.2 %)	6 (6.2 %)
Mujeres posmenopáusicas						

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

	Valores del test Elecsys HE4 (pmol/L)					
	0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500	
	N (distribución porcentual)					
Cáncer de endometrio	49 (36.7 %)	18 (40.8 %)	20 (18.4 %)	9 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Cáncer de mama	47 (46.8 %)	22 (40.4 %)	19 (10.6 %)	5 (2.1 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Cáncer gastrointestinal	46 (41.3 %)	19 (43.5 %)	20 (13.0 %)	6 (2.2 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Cáncer pulmonar	23 (21.7 %)	5 (30.4 %)	7 (43.5 %)	10 (4.3 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Cáncer de vejiga	12 (25.0 %)	3 (33.3 %)	4 (33.3 %)	4 (8.3 %)	1 (0.0 %)	0 (0.0 %)

b) ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

En este estudio, utilizando el test Elecsys HE4, el 84 % de las mujeres premenopáusicas aparentemente sanas presentó un valor de HE4 ≤ 70 pmol/L y el 97 % de las mujeres posmenopáusicas y aparentemente sanas presentó un valor ≤ 140 pmol/L.

El percentil 95 de las mujeres pre y posmenopáusicas aparentemente sanas de todas las edades fue de 92.1 pmol/L y 121 pmol/L, respectivamente.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Monitorización del estado de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer ovárico

La eficacia del test Elecsys HE4 en el seguimiento del estadio de cáncer ovárico se determinó evaluando los cambios de las concentraciones de HE4 en muestras de suero seriadas de 100 pacientes respecto a los cambios del estado de la enfermedad. Para ello, se llevó a cabo un estudio con un total de 375 pares de observaciones tomando ≥ 3 muestras de sangre por paciente. Como cambio positivo fue definido aquel incremento del valor de HE4 que fuera como mínimo superior en un 20 % al valor anteriormente obtenido con el test. El 58.0 % de las muestras de pacientes (29/50) con un cambio positivo se correlacionaron con el avance de la enfermedad, mientras que el 84.0 % de las muestras seriadas de pacientes (273/325) sin cambios significativos del valor de HE4 se correlacionaron con la ausencia de avance. La concordancia total fue del 80.5 % (302/375). A continuación, se presentan los datos en el formato 2 x 2.

Cambio del estado de la enfermedad por par secuenciado			
Aumento de la concentración de HE4	Con avance	Sin avance	Total
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Total	50	325	375

Estimación del riesgo en pacientes con masa pélvica

La eficacia del test Elecsys HE4 en combinación con el test Elecsys CA 125 II para la estimación del riesgo de cáncer ovárico epitelial en pacientes que presentan masa pélvica fue determinada en un ensayo clínico multicéntrico internacional con muestras almacenadas. Se desarrolló el algoritmo ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica) para la estimación del riesgo de cáncer ovárico epitelial. Este algoritmo tiene en cuenta los valores de HE4 y CA 125, así como el estado menopáusico de la paciente. El algoritmo calcula una probabilidad pronóstica de encontrar cáncer ovárico epitelial al efectuar una intervención quirúrgica.

Cálculo del índice pronóstico (IP)¹⁷

El índice pronóstico se calcula por separado para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas utilizando las ecuaciones (1) y (2) indicadas a continuación. Para calcular el IP, los valores de ensayo obtenidos con el test Elecsys HE4 y con el ensayo Elecsys CA 125 II se introducen en las ecuaciones siguientes en función del estado menopáusico de la mujer.

(1) Mujer premenopáusica:

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

(2) Mujer posmenopáusica:

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

siendo LN = logaritmo natural. No emplear LOG = Log₁₀.

Cálculo del valor de ROMA¹⁷

Para calcular el valor de ROMA (es decir, la probabilidad pronóstica), introducir en la ecuación (3) el valor obtenido para el índice pronóstico:

$$(3) \text{ Valor de ROMA (\%)} = \frac{\exp(IP)}{[1 + \exp(IP)]} \cdot 100 \text{ siendo } \exp(IP) = e^{IP}$$

NOTA: Estas ecuaciones se emplearon para el cálculo de los valores de ROMA con el test Elecsys HE4 de 28.8-3847 pmol/L y con el test Elecsys CA 125 II de 6.42-5000 U/mL.

Se recomienda utilizar los siguientes ejemplos para validar los cálculos del IP y del algoritmo de ROMA antes de comunicar los resultados a las pacientes:

Estado menopáusico	Valores Elecsys		Cálculo del IP	IP	ROMA %
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Mujeres premenopáusicas	37.5	74.9	-12.0 + (2.38*3.624) + (0.0626*4.316)	-3.10388	4.29
	387	21.8	-12.0 + (2.38*5.957) + (0.0626*3.082)	2.371517	91.5
Mujeres posmenopáusicas	66.7	11.3	-8.09 + (1.04*4.200) + (0.732*2.425)	-1.94683	12.5
	383	22.7	-8.09 + (1.04*5.948) + (0.732*3.122)	0.381799	59.4

Estratificación en grupos de bajo y alto riesgo

A fin de hacer un pronóstico de probabilidad del cáncer de ovario y evaluar la capacidad de distinguir entre un grupo de bajo y alto riesgo a partir de los valores de ROMA se efectuó un estudio con un total de 384 muestras almacenadas.

Se empleó el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica para estratificar a las mujeres en grupos de riesgo para detectar cáncer ovárico epitelial. Se utilizaron los siguientes puntos de corte para alcanzar un nivel de especificidad del 75 % para la combinación del test Elecsys HE4 con el ensayo Elecsys CA 125 II:

Mujeres premenopáusicas

Valor de ROMA ≥ 11.4 % = Alto riesgo de detectar cáncer ovárico epitelial

Valor de ROMA < 11.4 % = Bajo riesgo de detectar cáncer ovárico epitelial

Mujeres postmenopáusicas

Valor de ROMA ≥ 29.9 % = Alto riesgo de detectar cáncer ovárico epitelial

Valor de ROMA < 29.9 % = Bajo riesgo de detectar cáncer ovárico epitelial

La tabla siguiente representa la estratificación de riesgo de todas las 384 pacientes (194 pre y 190 postmenopáusicas) con masa pélvica a partir de los valores ROMA para la combinación de las pruebas Elecsys HE4 y Elecsys CA 125 II:

Grupos de pacientes presentando masa pélvica	Mujeres premenopáusicas			Mujeres postmenopáusicas		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
COE, fase I-II ^(a)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
COE, fase I-III ^(a)	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
COE, fase I-IV	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
COE, fase III-IV	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)

IE-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

Grupos de pacientes presentando masa pélvica	Mujeres premenopáusicas			Mujeres postmenopáusicas		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
COE sin fase definida	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
benigno	157	118 (75.2 %)	39 (24.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

c) COE = cáncer ovárico epitelial

d) fase I-IIIB y fase I-IIIC (omento negativo, nodo linfático positivo)

Las pacientes con un cáncer epitelial de ovario en el estadio I-IV fueron estratificadas en el grupo de alto riesgo con una sensibilidad del 84.3 % y una especificidad preestablecida del 75 %, de modo que el 75.6 % de las mujeres con masa pélvica benigna fue clasificada como perteneciente al grupo de bajo riesgo. Los valores pronósticos positivos y negativos fueron del 64.9 % y del 90 %, respectivamente.

AUC (IC del 95 %):

Mujeres premenopáusicas = 0.858 (0.779-0.937)

Mujeres posmenopáusicas = 0.923 (0.885-0.962)

Consideraciones importantes

- La concentración de HE4 no constituye una evidencia absoluta de la presencia o ausencia de un carcinoma maligno. El test Elecsys HE4 no es un test de cribado del cáncer.
- Para la interpretación de los resultados del test Elecsys HE4 deben considerarse también otras informaciones diagnósticas como por ejemplo los síntomas o el historial del paciente.
- Si los resultados del test Elecsys HE4 no coinciden con las evidencias clínicas, se recomienda efectuar pruebas adicionales para confirmar el resultado.
- Los resultados del test Elecsys HE4 no son intercambiables con los resultados de pruebas de HE4 de otros fabricantes.
- Para el cálculo de ROMA, no intercambie los resultados del test Elecsys CA 125 II con los resultados de pruebas de CA 125 de otros fabricantes.
- Las pacientes con cáncer ovárico confirmado pueden presentar valores del ensayo Elecsys HE4 en el mismo intervalo que las mujeres sanas. Ciertos tipos histológicos de cáncer ovárico, por ejemplo los tumores de células mucinosas o germinales, raramente expresan HE4, por lo que no se recomienda emplear el test Elecsys HE4 para monitorizar pacientes con diagnóstico de cáncer ovárico de células mucinosas o germinales.⁶ Inversamente, puede haber concentraciones elevadas de antígeno HE4 en individuos con enfermedades renales, hepáticas y no malignas.
- El algoritmo de riesgo de malignidad ovárica no se ha validado para los siguientes grupos de pacientes: pacientes tratadas previamente por tumor maligno, pacientes tratadas actualmente con quimioterapia y pacientes menores de 18 años de edad. En caso de que las pruebas Elecsys HE4 y/o Elecsys CA 125 II no funcionaran correctamente o los resultados se calcularan erróneamente, el riesgo se evaluará de forma inexacta y la paciente será tratada de modo inadecuado. En concreto, al obtenerse un resultado falsamente bajo en alguno de los ensayos, la paciente será estratificada como de bajo riesgo de padecer un cáncer epitelial de ovario, privándola así de cuidados y asistencia especializados.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento del analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media pmol/L	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE pmol/L	CV %	DE pmol/L	CV %
Suero humano 1	15.9	0.160	1.0	0.210	1.3
Suero humano 2	22.8	0.332	1.5	0.374	1.6
Suero humano 3	135	2.88	2.1	3.27	2.4
Suero humano 4	688	5.99	0.9	8.33	1.2
Suero humano 5	1368	32.2	2.4	32.7	2.4
PreciControl HE4 1	50.4	0.484	1.0	0.558	1.1
PreciControl HE4 2	343	2.32	0.7	3.65	1.1

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys HE4, [REF] 07027478190 (analizador cobas e 801; y) y el test Elecsys HE4, [REF] 05950929190 (analizador cobas e 601; x) generó las siguientes correlaciones (en pmol/L):

Número de muestras medidas: 140

Passing/Bablok¹⁸

$$y = 0.996x + 1.43$$

$$r = 0.988$$

Regresión lineal

$$y = 0.997x + 1.19$$

$$r = 1.00$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aproximadamente 16.4 y 1478 pmol/L.

Especificidad analítica

A continuación se indican las reacciones cruzadas obtenidas para concentraciones de HE4 de 65 pmol/L y 155 pmol/L:

Proteínas (Familia WFDC)	Concentración analizada pmol/L	Reactividad cruzada %
Elafina ^{e)} /SKALP ^{f)}	54500	0.025
SLPI ^{g)}	20833	0.088

e) Elafina = inhibidor específico de la elastasa

f) SKALP = antileucoproteínasa derivada de la piel

g) SLPI = inhibidor de la secreción de la proteasa leucocitaria

Referencias bibliográficas

- Israeli O, Goldring-Aviram A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:35-42.
- Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
- Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
- Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
- Kirchoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys HE4

- 9 Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
- 10 Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-598.
- 11 Clarke-Pearson, DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009;361(2):170-177.
- 12 Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
- 13 Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110:196-201.
- 14 Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-1319.
- 15 Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2,Part1):280-288.
- 16 Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31:113-119.
- 17 Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;111:40-46.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.



ROMA es una marca registrada de Fujirebio Diagnostics, Inc.

Los antígenos HE4 y los anticuerpos anti-HE4 utilizados en los productos Roche HE4 son licenciados por Fujirebio Diagnostics, Inc.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics



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



IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

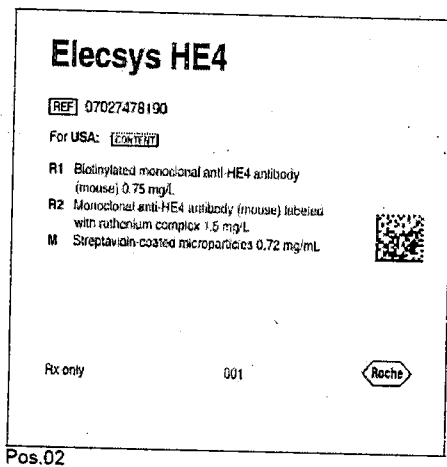
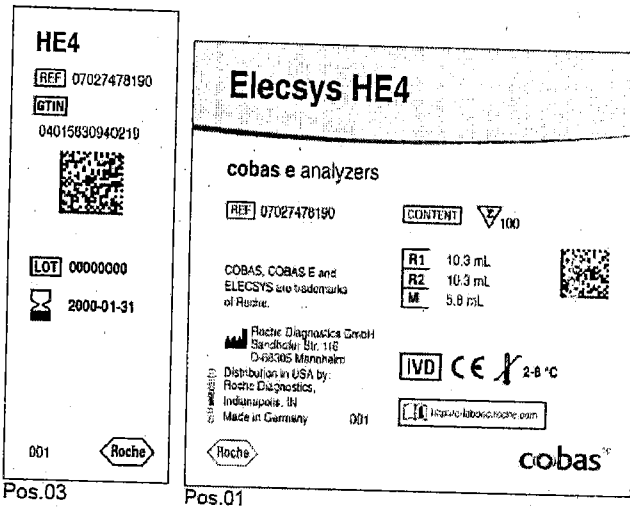
PROYECTO DE ROTULOS

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULOS

- Catálogo N° 7027478 Elecsys HE4

Rótulos externos:



Sobre-rótulo externo colocado locamente

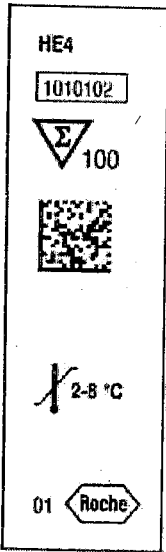
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

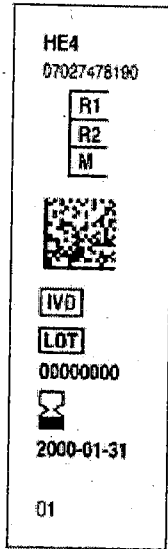
Uso profesional exclusivo

IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

Rótulos internos Elecsys HE4:



Pos.04



Pos.05



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28815808-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-47-3110-595-17-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-595/17-0

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica), se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: **Elecsys HE4**

Indicación de uso: Inmunoensayo de ECLIA (electroquimioluminiscencia) destinado a la detección cuantitativa in vitro de la HE4 en suero y plasma humanos con el instrumento cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-HE4-biotina x 10.3 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-HE4 marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml) .

Período de vida útil y condición de conservación: 21 (VEINTIUN) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA) .

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-530.

Disposición Nº **240905 DIC. 2017** **Dr. ROBERTO LEDE**
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.