



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

DISPOSICIÓN N°

6 0 0 9

BUENOS AIRES 02 JUN 2017,

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-5800/16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones 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 free PSA / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa del antígeno prostático específico libre en suero y plasma humanos con el instrumento cobas e 801.

Que a fs. 101 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



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

DISPOSICIÓN Nº 6009

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso “in Vitro” denominado Elecsys free PSA / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa del antígeno prostático específico libre en suero y plasma humanos con el instrumento cobas e 801 que será elaborado por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA) e importado PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a expendirse en Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 12.4 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-PSA-biotina x 21.0 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-PSA marcado con quelato de Rutenio x 18.8 ml) ;cuya composición se detalla a fojas 90 con un período de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 28 a 32, 34 a 38, 40 a 44, 80, 81, 83, 84, 86 y 87, desglosándose las fojas 40 a 44, 86 y 87 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

E. A. A.



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

DISPOSICIÓN Nº 6009

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-5800/16-8.

DISPOSICIÓN Nº:

av.

6009

  
Dr. Roberto Leide  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

**CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA  
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO**

Expediente nº:1-47-3110-5800/16-8

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado Elecsys free PSA / Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa del antígeno prostático específico libre en suero y plasma humanos con el instrumento cobas e 801, en Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 12.4 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-PSA-biotina x 21.0 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-PSA marcado con quelato de Rutenio x 18.8 ml). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº:

**008551**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **02 JUN 2017**

**Dr. ROBERTO LEGGE**  
Subadministrador Nacional  
A. N. M. A. T  
Firma y sello



PROYECTO DE ROTULO

6 0 0 9


02 JUN 2017

- 7027320 - Elecsys free PSA

Rótulos colocados en origen:

**Elecsys free PSA**

**cobas e analyzers**

**REF** 07027320180 **CONTENT**  300

COBAS, COBAS E and ELEC-SYS are trademarks of Roche.



R1	21.0 mL
R2	18.0 mL
M	12.4 mL

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany 001

**MD** **CE** 0123 **X** 20°C

<http://roche.com>

Pos.01

**Elecsys free PSA**


**REF** 07027320180

For USA: **CONTENT**

R1 Biotinylated monoclonal anti-PSA antibodies (mouse) 2 mg/L

R2 Monoclonal anti-PSA antibodies (mouse) labeled with ruthenium complex 1.0 mg/L

M Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

Rix only 001 


Pos.02

**FPSA**


**REF** 07027320180


**UTM**

04015630040011

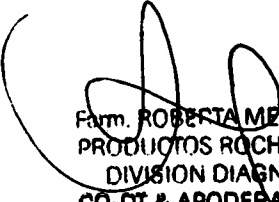


**LOT** 00000000

 2008-01-31

001 

Pos.03



Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUTTORES ROCHE S.A. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-DT & APODERADA LEGAL



**Sobre-rótulo externo colocado locamente**

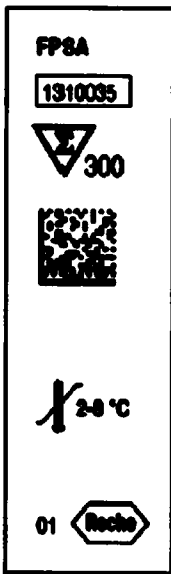
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

6 0 0 9

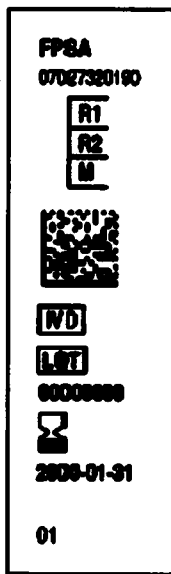
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

**Uso profesional exclusivo**

**Rótulos internos:**

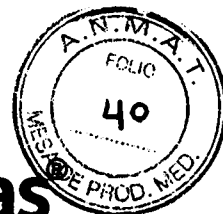


Pos.04



Pos.05

Farm. ROBERTA MILE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-DT & APODERADA LEGAL



07027320500V1.0

# Elecsys free PSA

**cobas****600g**

REF



SYSTEM

07027320190

07027320500

300

cobas e 801

Español

**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
FPSA	10035

**Nota**

El test Elecsys free PSA está concebido exclusivamente para su empleo combinado con el inmunoensayo Elecsys total PSA con el fin de calcular el cociente (% fPSA) entre el PSA libre (fPSA) y el PSA total (tPSA). El empleo de un test de PSA total de otro fabricante puede implicar que no se haya seleccionado un grupo de pacientes idóneo para probar el PSA libre y que por ello, el cociente entre el PSA libre y el PSA total, el valor de corte y la probabilidad de la existencia de un cáncer de próstata sean muy diferentes a los indicados en la sección "Valores teóricos" de la presente metódica. El cociente debe calcularse entre valores de tPSA y fPSA, ambos obtenidos en el inmunoanalizador cobas e 801.

El valor medido de PSA libre 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 PSA libre empleado. Los valores de PSA libre de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí y dan lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

**Uso previsto**

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del antígeno prostático específico libre en suero y plasma humanos.

Este test está destinado a la medición del PSA libre conjuntamente con el ensayo Elecsys total PSA para obtener el cociente entre PSA libre y PSA total (% fPSA). El cociente, evaluado junto con los resultados del test Elecsys total PSA, contribuye a diferenciar el cáncer de próstata de un cuadro prostático benigno en hombres de 50 años o mayores con resultados del test Elecsys total PSA entre 4 y 10 ng/mL y un tacto rectal (TR) que no despierte sospechas de un cáncer de próstata. Para el diagnóstico de cáncer de próstata se necesita realizar una biopsia.

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

**Características**

El antígeno prostático específico (PSA) es una glucoproteína con un peso molecular de 30000-34000 daltons que, a nivel estructural, está vinculada estrechamente a la caliceína glandular y

desempeña la función de una serina proteasa.<sup>1</sup>

La actividad proteolítica del PSA en sangre está inhibida por la formación irreversible de complejos con inhibidores de la proteinasa tales como la alfa-1-antiquimotripsina (ACT) y la alfa-2-macroglobulina.<sup>2,3</sup> Además de estar presente en estos complejos, el PSA también se encuentra en sangre en su forma libre, aunque es proteolíticamente inactivo.<sup>3</sup>

Puesto que el PSA no es un antígeno específico del cáncer de próstata, las pruebas analíticas no tienen una sensibilidad y especificidad tales que permitan considerarlas ideales o absolutamente diagnósticas en el cribado o la detección precoz de carcinomas.<sup>4</sup> A pesar de la especificidad orgánica del PSA, producido en primer lugar por el epitelio secretor prostático, se sabe que aumenta también en condiciones no malignas como por ejemplo en hiperplasias prostáticas benignas (HPB). Numerosos estudios documentan que el porcentaje de PSA libre es significativamente inferior en pacientes con cáncer de próstata que en aquellos con enfermedades benignas o controles normales.<sup>5,6</sup> Posteriormente, el cociente entre el PSA libre y el PSA total ha demostrado mejorar la sensibilidad y especificidad analíticas para pacientes con resultados de PSA total dentro del intervalo indeterminado ("zona gris") entre 4-10 ng/mL.<sup>7,8</sup>

La determinación equimolar de tPSA constituye una condición imprescindible para obtener cocientes fiables. En pacientes bajo tratamiento, especialmente tratándose de una hormonoterapia de

supresión, el cociente fPSA/tPSA no puede emplearse para distinguir entre una hiperplasia prostática y un cáncer de próstata. La combinación de pruebas de diferentes fabricantes para determinar el PSA libre y el PSA total puede producir valores erróneos, ya que los métodos de estandarización de las pruebas de PSA total y el grado de detección del PSA libre pueden variar.

**Principio del test**

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 12 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PSA y un anticuerpo monoclonal anti-PSA marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup> 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)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

El cobas e pack está etiquetado como FPSA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12,4 mL:  
micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL,  
conservante.
- R1 Anticuerpo anti-PSA-biotina, 1 frasco, 21,0 mL:  
Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PSA (ratón) 2 mg/L; tampón  
fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-PSA-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 18,8 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-PSA (ratón) marcado con quelato de  
rutenio 1.0 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.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada

Fact. ROSSINI MELE MAZZA  
PRODUCTS ROSSINI S.p.A.  
DIVISIONE DIAGNOSTICA  
CO-DIRETTORA TECNICA

# Elecsys free PSA

**cobas**  
6009



Estabilidad:	
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 que contengan gel de separación.

Criterio: Pendiente 0.9-1.1 + coeficiente de correlación  $\geq 0.95$ .

Estable durante 8 horas a 20-25 °C; 3 días a 2-8 °C; 12 semanas a -20 °C ( $\pm 5$  °C). Congelar sólo una vez.

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 03289796190, free PSA CalSet, 4 x 1.0 mL
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 4 x 3.0 mL
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador cobas e 801

## 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 estándar de referencia de la OMS 96/668 (100 % de PSA libre).

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 Tumor Marker.

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 la concentración de analito de cada muestra (en ng/mL o µg/L).

## 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	$\leq 1112 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 65 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ o $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ o $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 1500 \text{ UI/mL}$

Criterio: Para concentraciones de entre 0.01-0.5 ng/mL se obtuvo una desviación de  $\pm 0.06 \text{ ng/mL}$ . Para concentraciones  $> 0.5 \text{ ng/mL}$  se obtuvo una desviación de  $\pm 10 \%$ .

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.

No se ha registrado el efecto high dose hook con concentraciones de fPSA de hasta 15000 ng/mL.

## Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 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 analizada mg/L
Ciclofosfamida	1000

Farm. ROBERTA MELE MAZZA

2/5 DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

2016-07, V 1.0 Español



# Elecsys free PSA

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Cisplatino	225
5-Fluorouracilo	500
Metotrexato	1000
Tamoxifeno	50
Mitomicina	25
Carboplatino	1000
Etopósido	400
Flutamida	1000
Taxol	5.5
Doxorrubicina	75

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

0.01-50 ng/mL (definido por el Límite de Blanco y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Blanco se indican como < 0.01 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 50 ng/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.01 ng/mL

Límite de Detección = 0.018 ng/mL

Límite de Cuantificación = 0.02 ng/mL

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  $\leq 20$  %.

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 = 0.008 ng/mL

Límite de Detección = 0.012 ng/mL

El Límite de Cuantificación se determinó con  $\geq 4$  muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas con 1 analizador. El Límite de Cuantificación fue de 0.013 ng/mL con una precisión intermedia de  $\leq 20$  %.

### Dilución

No es necesaria debido al amplio intervalo de medición.

### Valores teóricos

Se ha efectuado un estudio multicéntrico a partir de muestras de hombres ( $\geq 50$  años de edad) enviados al urólogo para evaluación de cáncer de próstata. Un total de 1143 hombres de este grupo presentó un tacto rectal (TR) normal, sin sospecha de cáncer de próstata (cohorte de TR normal). Las muestras fueron evaluadas paralelamente con las pruebas Elecsys total PSA y Elecsys free PSA en el analizador Elecsys 2010. Un subgrupo

de estas muestras fue evaluado con el analizador MODULAR ANALYTICS E170. No se observaron diferencias significativas entre los dos sistemas.

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsias transrectales de próstata. Un grupo de 664 hombres del total de 1143 hombres con un TR normal proporcionó resultados de PSA libre entre 4-10 ng/mL en un analizador Elecsys 2010 (PSA total 4-10: cohorte de TR normal). La composición étnica del grupo "PSA 4-10": la cohorte de TR normal se compuso en un 84.5 % de caucásicos, en un 11.5 % de africanos no hispánicos, en un 2.6 % de hispano-mexicanos y en un 1.4 % de personas de origen heterogéneo. La edad promedio fue de 66 años. En el cuadro 1 se puede apreciar la distribución de los valores de PSA libre, PSA total y del cociente entre PSA libre/total (% fPSA) respecto de los resultados de biopsia de este grupo.

Cuadro 1: Estadística de PSA basada en el resultado de la biopsia (benigno, maligno)

Elecsys 2010	Resultado de la biopsia	N	Media ng/mL	Mediana ng/mL	Mín. ng/mL	Máx. ng/mL	Error estándar de la media
fPSA	benigno	463	1.19	1.11	0.26	4.14	0.02
	maligno	201	1.00	0.92	0.34	2.39	0.03
	Total	664	1.13	1.06	0.26	4.14	0.02
tPSA	benigno	463	6.10	5.68	3.95	10.00	0.07
	maligno	201	6.42	6.10	3.95	10.00	0.11
	Total	664	6.20	5.84	3.95	10.00	0.06
% fPSA	benigno	463	19.72	19.2	5.1	53.4	0.32
	maligno	201	16.00	15.2	5.2	35.8	0.42
	Total	664	18.60	18.0	5.1	53.4	0.27

Al comparar la media porcentual de PSA libre entre los grupos con resultados de biopsia benignos y malignos se nota una diferencia significativa entre estos grupos.

El resultado de % PSA libre puede emplearse para evaluar la necesidad de efectuar una biopsia de próstata en una de estas formas:

1. Considerando el riesgo individual relativo de cáncer de próstata
2. Empleando un valor de corte.

### 1. Evaluación del riesgo individual

La probabilidad de detectar un carcinoma de próstata (CP) aumenta con el incremento de la concentración de PSA. Especial interés reviste el hecho de que en esta cohorte, el riesgo de CP va del 12 % al 22 % para hombres cuyo PSA total es < 4.0 ng/mL. Los resultados de PSA total situados en el intervalo de 4-10 ng/mL se documentan como "indeterminados" para el diagnóstico (ver las referencias bibliográficas 6 y 7). Aquí radica la utilidad de aplicar el cociente entre el PSA libre porcentual y el PSA total.

Cuadro 2: Probabilidad de detectar el CP con biopsia por punción en pacientes urológicos con resultados de TR sin sospecha de cáncer de próstata

PSA total (ng/mL)	Probabilidad de CP %	Intervalo de confianza del 95 %
< 4.0	17.1	12.4-21.6
4.0-10.0	30.3	26.8-33.8
> 10.0	49.1	42.5-55.7

La probabilidad de encontrar CP ante valores de PSA total dentro del intervalo indeterminado (4-10 ng/mL) aumenta con la edad y cuanto menor sea el cociente PSA libre/PSA total - ver el cuadro 3. Los resultados de probabilidad indicados en el cuadro 3 fueron estimados a partir de un modelo log-lineal.

Cuadro 3: Probabilidad de encontrar CP en la biopsia por punción según la edad (expresada en años) y el % PSA libre en el analizador Elecsys 2010

# Elecsys free PSA

Probabilidad de encontrar CP en la biopsia por punción según la edad en años (intervalo de confianza del 95 %)			
Cociente de % PSA libre	50-59	60-69	≥ 70
≤ 10	49.2 (12.4-86.9)	57.5 (17.9-89.3)	64.5 (30.4-88.3)
11-18	26.9 (5.7-68.9)	33.9 (8.6-73.7)	40.8 (15.8-71.7)
19-25	18.3 (3.5-57.9)	23.9 (5.4-63.4)	29.7 (10.1-61.1)
> 25	9.1 (3.1-23.7)	12.2 (4.7-28.1)	15.8 (9.0-26.1)

## 2. Valor de corte

Como alternativa, se puede emplear un valor de corte único para hombres de todas las edades. En el cuadro 4 se pueden apreciar la sensibilidad (% de CP detectado) y la especificidad (% de biopsias no efectuadas en hombres sin CP) para varios valores de corte de % PSA libre. Un valor de corte del 25 % permite la detección del 92.5 % de los CP y evita efectuar biopsias innecesarias en el 20.3 % de los hombres sin CP. Con un valor de corte del 30 % se detecta virtualmente el 99 % de los CA, sin embargo, la biopsia sólo pudo ahorrarse al 8.9 % de los hombres sin cáncer de próstata.

Cuadro 4: Coincidencia entre biopsia y diferentes valores de corte de % PSA libre en el analizador Elecsys 2010

Biopsias benignas			
PSA libre %	Número de pacientes con biopsia negativa identificada en el valor de corte (total = 463)	Coincidencia en el valor de corte %	Intervalo de confianza del 95 %
23	141	30.4	26.3-34.9
25	94	20.3	16.7-24.3
27	65	14.0	11.0-17.5
30	41	8.9	6.4-11.8
53	1	0.2	0.0-1.2

Biopsias malignas			
PSA libre %	Número de pacientes con biopsia positiva identificada en el valor de corte (total = 201)	Coincidencia en el valor de corte %	Intervalo de confianza del 95 %
23	173	86.1	80.5-90.5
25	186	92.5	88.0-95.8
27	192	95.5	91.7-97.9
30	199	99.0	96.4-99.9
53	201	100.0	98.2-100.0

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

## 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 ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	0.032	0.003	7.9	0.003	9.6
Suero humano 2	0.147	0.003	1.8	0.005	3.6
Suero humano 3	0.908	0.013	1.4	0.021	2.3
Suero humano 4	9.65	0.094	1.0	0.171	1.8
Suero humano 5	21.1	0.252	1.2	0.397	1.9
Suero humano 6	46.5	0.494	1.1	0.888	1.9
PC <sup>b)</sup> Tumor Marker1	0.905	0.013	1.4	0.019	2.1
PC Tumor Marker2	8.37	0.105	1.3	0.167	2.0

b) PC = PreciControl

## Especificidad analítica

Para los anticuerpos monoclonales empleados se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas:

Fosfatasa ácida fosfática y ACT: ninguna; PSA-ACT 0.7 %.

## Referencias bibliográficas

- Herit P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glandular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. *Ann Med* 1994;26:157-164.
- Tewari PC, Bluestein BI. Multiple forms of prostate specific antigen and the influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay*, 18 1995;3:186-196.
- Balk SP, Yoo-Joung K, Bublely GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.
- Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urology* 1991(5);145:907-923.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urology* 1994;151(5):1283-1290.
- Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996;47:518-524.
- Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, et al. A multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48(6A):45-50.
- Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 1995 Aug;46(2):187-94.

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 metodología 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.

## Símbolos

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

<b>CONTENT</b>	Contenido del estuche
<b>SYSTEM</b>	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
<b>REAGENT</b>	Reactivo
<b>CALIBRATOR</b>	Calibrador
<b>→</b>	Volumen tras reconstitución o mezcla

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUTTORE ROCHE S.A.S. e. l.  
 DIVISION DIAGNOSTIC  
 CO-DIRETTORICA TECNICA

6009



cobas

07027320600V1.0

# Elecsys free PSA



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



*E.*

Farm. ROBERTA MELE NAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
C.C. DIRECTORA TÉCNICA

*[Handwritten signature]*

*CS*