



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2424-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-3110-4553/16-9

VISTO el expediente N° 1-47-3110-4553/16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ETC INTERNACIONAL S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico uso In Vitro denominado **DELFA[®] Xpress PIGF 1-2-3**.

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

DISPONE:

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 **DELFIA® Xpress PIGF 1-2-3**, de acuerdo a lo solicitado por la firma ETC INTERNACIONAL S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1215-70”, 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. Inscríbese 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: **DELFIA® Xpress PIGF 1-2-3**.

Indicación de uso: Ensayo fluoroinmunométrico para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en suero materno utilizando la plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico 6000 DELFIA® Xpress.

Forma de presentación: Envases por 96 y [48] determinaciones, conteniendo: PIGF Calibrators (6 viales x 1.4 mL [6 viales x 1.4 mL]), PIGF Tracer (3 viales x 0.5 mL [4 viales x 0.5 mL]), PIGF Assay Buffer (3 viales x 3 mL [4 viales x 3 mL]), PIGF Pen (8 unidades [4 unidades]).

Período de vida útil y condición de conservación: DOCE (12) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C .

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

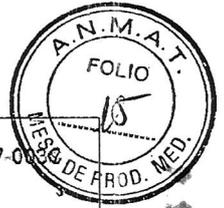
Nombre y dirección del fabricante: WALLAC OY, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku (FINLANDIA).

Expediente N° 1-47-3110-4553-16-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.13 11:02:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

ROTULOS EXTERNOS- 003C



DELFLIA® Xpress PIGF 1-2-3

6007-003C

Time-resolved fluoroimmunoassay for the quantitative determination of placental growth factor (PIGF) / Fluoroimmunoassay en temps résolu pour la détermination quantitative du facteur de croissance placentaire (PIGF) / Zeitverzögerte Fluoroimmunoassay für die quantitative Bestimmung von plazentarem Wachstumsfaktor (PIGF) / Fluoroimmunoassayo a tempo risoluto para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) / Dosaggio fluorimunitologico a tempo-risolto per la quantizzazione dell'attività di crescita placentare (PIGF) / Fluoroimmunoassajo tempo-resolvido para a determinação quantitativa de fator de crescimento placentário (PIGF) / Kvantitativ immuntestämning baserad på tidsuppsjäl fluorometri för placentar tillväxtfaktor (PIGF) / Tidsforsinnet fluoroimmunoassay til kvantitativ bestemmelse af placentar vækstfaktor (PIGF)

PIGF Calibrator: concentrations on QC certificate, 1.4 mL each, 6 vials / Calibreur PIGF: concentrations sur le certificat QC, 1.4 mL chacun, 6 flacons / PIGF Kalibrator: Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, jeweils 1,4 mL, 6 Flaschchen / Calibrador de PIGF: concentraciones en el certificado de QC, 1,4 mL cada uno, 6 viales / Calibratore PIGF: concentrazioni sul certificato QC, 1,4 mL ciascuno, 6 flaconi / Calibrador PIGF: concentrações no certificado de QC, 1,4 mL cada, 6 frascos / PIGF-kalibrator: koncentrationer på kvalitetskontrolcertifikatet, 1,4 mL vardera, 6 flaskor / PIGF-kalibrator: koncentrationer på kvalitetskontroltesten, 1,4 mL i hver, 6 glas

PIGF Tracer, 4 vials / Tracer PIGF, 4 flacons / PIGF Tracer, 4 Flaschchen / Trazador PIGF, 4 viales / Marcato PIGF, 4 flaconi / Trazador PIGF, 4 frascos / PIGF-tracer, 4 flaskor / PIGF-tracer, 4 glas 0.5 mL

PIGF Assay Buffer, 4 vials / Tampon PIGF, 4 flacons / PIGF Testbuffer, 4 Flaschchen / Tampón del ensayo PIGF, 4 viales / Tampone PIGF, 4 flaconi / Tampão do ensaio do PIGF, 4 frascos / PIGF-analysebuffer, 4 flaskor / PIGF-assay-buffer, 4 glas 3.0 mL

PIGF Pen, 12 cups each, 4 pens / Cartouche PIGF, 12 cuvettes chacun, 4 cartouches / PIGF Pen, jeweils 12 Cups, 4 Pens / Bolígrafo PIGF, 12 pocillos cada uno, 4 bolígrafos / Penna PIGF, 12 coppette ciascuno, 4 penne / Caneta PIGF, 12 copos cada, 4 canetas / PIGF-penna, 12 bägare vardera, 4 pennor / PIGF-pen, 12 koppes i hver, 4 pennes

CE 0537

IVD



2°C/8°C



Elaborado por - Wallac Oy, PerkinEimer. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por la ANMAT Certificado N°:

DELFLIA® Xpress PIGF 1-2-3

REF Catalog number: 6007-003C LOT 640496

2015-12

PN Packing number: 1064049601

Kit insert version: 1

8 438147 335312

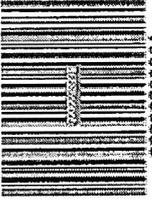
Made in Finland

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

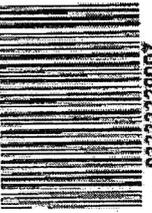
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIODIAGNOSTICO
M.C. N° 878

ROTULOS INTERNOS-003C

DELFINA Xpress
PIGF Calibrator **A**
 1.4 mL
 IVD λ +2 - +8°C Wallac Oy Turku, Finland 3
 2015-03 LOT 222222



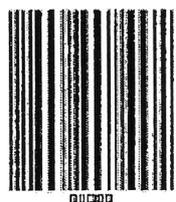
DELFINA Xpress
PIGF Tracer **Tr**
 0,5 mL
 IVD λ 2°C +8°C Wallac Oy Turku, Finland 4
 1111-11 LOT 222222



DELFINA Xpress
PIGF Assay Buffer **AB**
 3.0 mL
 IVD λ +2 - +8°C Wallac Oy Turku, Finland 1
 2000-10 LOT 123465



DELFINA® Xpress PIGF pen
 Wallac Oy Turku, Finland LOT



DELFINA Xpress
PIGF Pen
 12 cups / cuvettes / Cups / pocillos / coppette / recipientes / bágare / kopper
 IVD λ +2 - +8°C Wallac Oy Turku, Finland 2
 2014-10 LOT 000000

E
8
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 JULIANA F. DE RAVEGLIA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBAL E. BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TECNICO
 IF 2015-10 568120-APN-DNPM#ANMAT



ROTULOS EXTERNOS- 0030

DELFIA® Xpress PIGF 1-2-3 6007-0030

3

Time-resolved fluorimmunoassay for the quantitative determination of placental growth factor (PIGF) / Fluoroimmunoassay en temps résolu pour la détermination quantitative du facteur de croissance placentaire (PIGF) / Zeitverzögerter Fluoroimmunoassay für die quantitative Bestimmung von placentarem Wachstumsfaktor (PIGF) / Fluoroimmunoassay a tempo risolto para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) / Dosaggio fluorimmunoologico a tempo-risolto per la quantizzazione del fattore di crescita placentare (PIGF) / Fluoroimmunoensaio tempo-resolvido para a determinação quantitativa de fator de crescimento placentário (PIGF) / Kvantitativ immunbestämning baserad på tidsupplöst fluorometri för placentar tillväxtfaktor (PIGF) / Tidselektret fluorimmunoassay til kvantitativ bestemmelse af placentar vækstfaktor (PIGF)

PIGF Calibrator: concentrations on QC certificate, 1.4 mL each, 6 vials / Calibrer PIGF: concentrations sur le certificat QC, 1.4 mL chacun, 6 flacons / PIGF Kalibrator: Konzentrationen auf dem QC-Zertifikat, jeweils 1.4 mL, 6 Flaschen / Calibrador de PIGF: concentraciones en el certificado de QC, 1.4 mL cada uno, 6 viales / Calibratore PIGF: concentrazioni sul certificato QC, 1.4 mL ciascuno, 6 fiasconi / Calibrador PIGF: concentrações no certificado de QC, 1.4 mL cada, 6 frascos / PIGF-kalibrator: koncentrationer på kvalitetskontrollcertifikatet, 1.4 mL i hver, 6 flasker / PIGF-kalibrator: koncentrationer på kvalitetskontrolltesten, 1.4 mL i hver, 6 flasker

PIGF Tracer, 3 vials / Traceur PIGF, 3 flacons / PIGF Tracer, 3 Fläschchen / Trazador PIGF, 3 viales / Marcato PIGF, 3 fiasconi / Traçador PIGF, 3 frascos / PIGF-tracer, 3 flaskor / PIGF-tracer, 3 glas 0.5 mL

PIGF Assay Buffer, 3 vials / Tampon PIGF, 3 flacons / PIGF Testbuffer, 3 Fläschchen / Tampón del ensayo PIGF, 3 viales / Tampone PIGF, 3 fiasconi / Tampão de ensaio de PIGF, 3 frascos / PIGF-analysbuffert, 3 flaskor / PIGF-assay-buffer, 3 glas 3.0 mL

PIGF Pen, 12 cups each, 8 pens / Cartouche PIGF, 12 cassettes chacun, 8 cartouches / PIGF Pen, jeweils 12 Cups, 8 Pens / Bolígrafo PIGF, 12 pacillos cada uno, 8 bolígrafos / Penna PIGF, 12 copette ciascuno, 8 penne / Caneta PIGF, 12 copos cada, 8 canetas / PIGF-penna, 12 högare vardem, 8 pennor / PIGF-pen, 12 koppar i hver, 8 pennor

CE 0537 IVD Σ 96 2°C/8°C i

Elaborado por - Wallac Oy, PerkinElmer. Mustionkatu 6, FI-20750 Turku- Finlandia Distribuidores exclusivos: ETC INTERNACIONAL S.A. Administración y Depósito: Allende 3274, (C1417BMV), Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Farm. Roberto A. Raveglia Autorizado por la ANMAT Certificado N°:

DELFIA® Xpress PIGF 1-2-3 2 1.4.4

REF Catalog number: **6007-0030** LOT **632117**

2015-05

PN Packing number: **1063211702** Made in Finland

Kit insert version: 6 436147335305

Handwritten initials

Signature
ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APROBADO

Signature
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIQUIMICO
M.P. N° 378

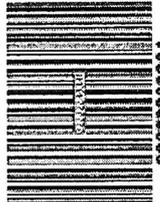
ROTULOS INTERNOS- 0030

DELFIA Xpress
PIGF Calibrator **A**

1.4 mL

IVD χ +2 - +8°C Wallac Oy
Turku, Finland 3

2015-03 LOT 222222



2222223331

DELFIA Xpress
PIGF Tracer **Tr**

0.5 mL

IVD χ 2°C - 8°C Wallac Oy
Turku, Finland 4

1111-11 LOT 222222



0222220007

DELFIA Xpress
PIGF Assay Buffer **AB**

3.0 mL

IVD χ +2 - +8°C Wallac Oy
Turku, Finland 1

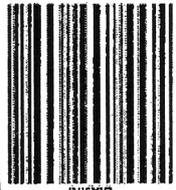
2000-10 LOT 123465



0123456009

DELFIA® Xpress PIGF pen 1

Wallac Oy
Turku, Finland LOT



01000

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANTHONY E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT



DELFA Xpress
PIGF Pen

12 cups / cuvettes / Cups / pocillos / coppette / recipientes / bågare / kopper

IVD ⓘ +2 - +8°C  Waltac OyTurku, Finland 2

⌚ 2014-10 LOT 000000

[Handwritten mark]

[Signature]
ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA R. DE BAVEGLIA
APODERADO

[Signature]
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOMEDICO
M.P. N° 378

[Handwritten mark]

13907817-1 (es)



6007-0030 / 6007-003C

DELFINA[®] Xpress PIGF 1-2-3

Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto

Instrucciones de uso. Reactivos para 96 (48) ensayos

Fabricante:
Wallac Oy
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia

CB E

PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

CE 0537


ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO


PerkinElmer[®]

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2018-00568-120-APN-CDN-IMP-SANMAT
ANDAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 378

SÍMBOLOS



In vitro diagnostic medical device / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* / *In-Vitro*-Diagnostikum / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro* / Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik / *In vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközök



Batch code / Code du lot / Chargenbezeichnung / Código de lote / Codice del lotto / Lot nummer / Sarzszám



Packing number / Numéro d'emballage / Packnummer / Número de envase / Numero confezioni / Förpackningsnummer / Csomagszám



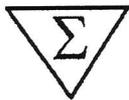
Catalog number / Référence du catalogue / Bestellnummer / Número de catálogo / Numero di catalogo / Katalognummer / Katalógusszám



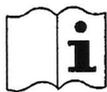
Use by / Utiliser jusqu'au / Verwendbar bis / Fecha de caducidad / Utilizzare entro / Använd före / Felhasználható



Temperature limitation / Limites de température / Temperaturbegrenzung / Limite de temperatura / Limiti di temperatura / Temperaturbegrensning / Hőmérséklettartomány



Contains sufficient for <n> tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen / Contenido suficiente para <n> ensayos / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Räcker till "n" antal tester / A doboz tartalma <n> vizsgálat



Consult instructions for use / Consulter les instructions d'utilisation / Gebrauchsanweisung beachten / Consulte las instrucciones de uso / Consultare le istruzioni per l'uso / Se bruksanvisningen / Nézze meg a Használati utasítást



Manufacturer / Fabricant / Hersteller / Fabricante / Fabbicante / Tillverkare / Gyártó



This way up / Haut / Diese Seite oben / Este lado arriba / Questo lato in alto / Denna sida upp / Álló helyzet



Recyclable / Recyclable / Recyclebar / Reciclable / Riciclabile / Átervinningsbart / Újrahasznosítható

CB

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
QUIMICO
M.P. N° 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT



DELFIA[®] Xpress PIGF 1-2-3

FINALIDAD DEL KIT

Este kit sirve para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en el suero materno utilizando la plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico 6000 DELFIA[®] Xpress. El kit está previsto como una ayuda en el cribado de la preeclampsia en todos los trimestres del embarazo en mujeres embarazadas y para cribado del riesgo del síndrome de Down en el primer trimestre de embarazo.

Preeclampsia

- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo de preeclampsia en el **primer** trimestre de embarazo se utilizan junto con software de cálculo de riesgos (p. ej., Pre-eclampsia Predictor[™] u otro software de cálculo de riesgos disponible) en combinación con otra información clínica relevante.
- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo de preeclampsia en el **segundo** y **tercer** trimestre de embarazo se pueden utilizar junto con otra información clínica relevante.

Síndrome de Down

- Los marcadores bioquímicos (PIGF) para el cribado del riesgo del síndrome de Down en el **primer** trimestre del embarazo se utilizan junto con software para el cálculo de riesgos, por ejemplo LifeCycle[™] for Prenatal Screening. El PIGF se puede utilizar junto con otros marcadores bioquímicos y biofísicos para el cribado del riesgo del síndrome de Down en el primer trimestre de embarazo, p. ej.:

PIGF + PAPP-A + hCG β libre

PIGF + PAPP-A + hCG β libre+ TN (translucencia nuchal)

Para la finalidad de evaluar el riesgo de trisomía 21, marca CE de acuerdo con la directiva 98/97/CE artículo 9.3, Anexo 2, Lista B.

Para otras finalidades de acuerdo con la directiva 98/79/CE, artículo 9.1.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

El factor de crecimiento placentario (PIGF) se aisló por primera vez en la placenta humana en 1991 [1]. El PIGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia proteica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Para ejercer su actividad, el PIGF se une al receptor 1 del VEGF (VEGFR1), también denominado tirosina quinasa 1 similar a fms (Flt1). En la circulación, el PIGF se une principalmente a la forma soluble de la Flt1 (sFlt1) [2]. Aunque el PIGF está presente principalmente en los trofoblastos placentarios [3],

DELFIA es una marca registrada y Pre-eclampsia Predictor es una marca comercial de PerkinElmer, Inc. Tenga en cuenta que el cálculo del riesgo de preeclampsia con Pre-eclampsia Predictor solo se puede realizar para las semanas de gestación 11-13.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT
ANTONIO E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

también se encuentra en el corazón, los pulmones, la glándula del tiroides y el tejido adiposo. El PIGF desempeña un papel fundamental durante el embarazo, así como en procesos patológicos como la isquemia, la cicatrización de heridas y la progresión tumoral.

La preeclampsia (PE) es un trastorno potencialmente grave que se manifiesta durante la segunda mitad de la gestación. La PE complica aproximadamente un 2-8% de todos los embarazos y contribuye al aumento de la morbilidad materna, fetal y neonatal [4]. La PE se caracteriza por hipertensión y proteinuria gestacionales, por lo que estos dos signos constituyen la base para el diagnóstico de la enfermedad. Desde la perspectiva clínica, la PE puede presentarse de diversas formas, que varían entre una manifestación leve o tardía y una manifestación grave o temprana que requiere que el parto se produzca antes de cumplir 34 semanas de gestación. A pesar de que la etiología de esta enfermedad no se ha determinado con claridad, sí se sabe que un elemento que contribuye al desarrollo de este trastorno es la disfunción endotelial causada por un desequilibrio entre los factores angiogénicos (por ejemplo, el PIGF) y los factores antiangiogénicos (por ejemplo, la sFlt1) que libera la placenta. En un embarazo normal y sin complicaciones, los niveles de PIGF libre o sin unir aumentan durante el primer y segundo trimestres de gestación y, después, descienden [5]. Parece que los niveles de PIGF en suero son inferiores en mujeres que después desarrollan PE [6],[7]. Asimismo, se ha observado que en los casos graves de PE los niveles de PIGF son inferiores a los de los casos leves [7].

Es posible mejorar la eficacia predictiva ajustando el nivel de PIGF medido a la historia clínica y las características maternas [8],[9]. Se ha demostrado que cuando se compara con el cribado por la historia clínica y las características maternas únicamente, es posible conseguir un mejor rendimiento en la detección de preeclampsia combinando la historia clínica y las características maternas con la presión arterial media (PAM), así como los resultados de marcadores séricos y ecográficos (índice de pulsatilidad de las arterias uterinas). El mismo método de cribado, combinando historia clínica y características maternas con marcadores biofísicos y bioquímicos, se puede utilizar durante todo el embarazo. [10],[11]

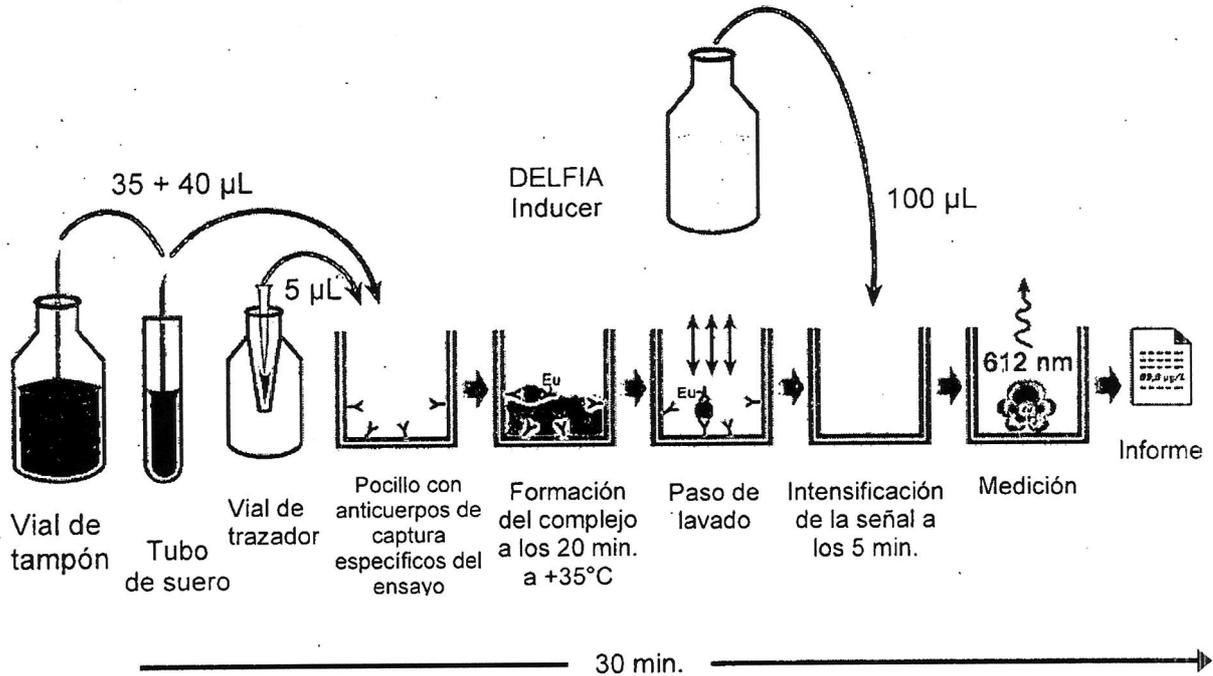
Se ha descubierto que PIGF también es un marcador del síndrome de Down. Por término medio en embarazos afectados por el síndrome de Down los niveles séricos de PIGF descienden. La magnitud del descenso es mayor en el primer trimestre que en el segundo, cuando los niveles se aproximan a los valores de embarazos no afectados. Por tanto, el PIGF puede utilizarse como marcador adicional del síndrome de Down en programas de cribado en el primer trimestre diseñados para la detección de esta enfermedad en embarazos de alto riesgo. La mejora de los programas de cribado combinados es sólo modesta, aunque la incorporación de PIGF a los modelos exclusivamente bioquímicos tiene potencial para mejorar la tasa de detección de forma significativa o, por el contrario, para reducir la tasa de positivos falsos. [12],[13],[14],[15],[16]

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

PRINCIPIOS DEL ENSAYO



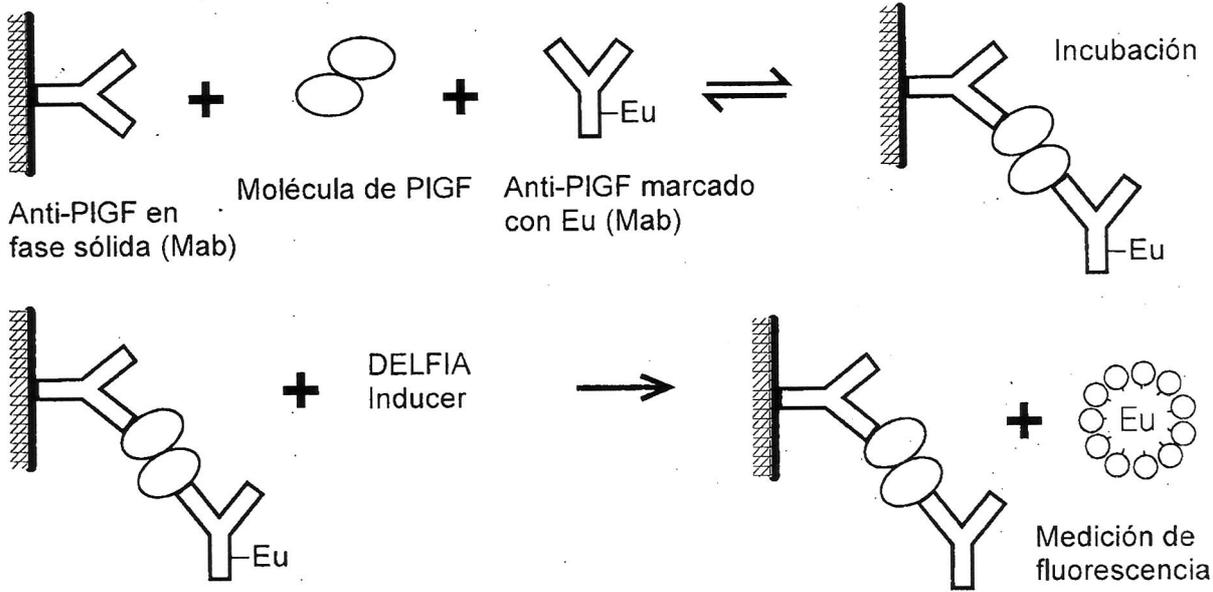
El kit DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunométrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, en la que dos anticuerpos se dirigen contra la molécula de PIGF. Los calibradores y las muestras de suero que contienen PIGF se hacen reaccionar con los anticuerpos monoclonales inmovilizados, dirigidos contra la molécula de PIGF. A continuación, los anticuerpos monoclonales marcados con europio dirigidos contra un sitio antigénico de la molécula de PIGF se hacen reaccionar con el PIGF unido a anticuerpo en la fase sólida.

El inductor DELFIA Inducer disocia los iones de europio de los anticuerpos marcados en una solución donde éstos forman con los componentes de dicha solución quelatos altamente fluorescentes. A continuación, se mide la fluorescencia en cada pocillo. La fluorescencia producida en cada muestra por el europio es proporcional a la concentración en la muestra de PIGF [17],[18],[19].

Handwritten initials: 'E' and 'CB'.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIS E. BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
BIODIAGNÓSTICO
M.P. Nº 378



CONTENIDO DEL KIT

Las figuras entre paréntesis se refieren al kit de 4 bolígrafos.

Cada kit DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 contiene reactivos para 96 ensayos (48 ensayos).

La fecha de caducidad del kit completo viene indicada en una etiqueta exterior. Almacenar a +2-+8°C.

Una vez abierto, los componentes del kit son estables, tal y como se describe en la sección "ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DE COMPONENTES ABIERTOS".

E

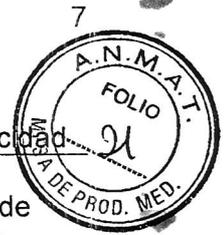
[Signature]
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 LILIANA F. DE RAVEGLIA
 APROBADO

[Signature]
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBAL E. BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 BIQUÍMICO
 M.P. N° 378

CB

13907817-1 (es)

Reactivos



Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
PIGF Calibrators (Calibradores de PIGF) (valores aprox.)	6 viales, 1.4 mL (6 viales, 1.4 mL)	+2--+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
A 0 pg/mL B 18 pg/mL C 40 pg/mL D 160 pg/mL E 800 pg/mL F 4000 pg/mL	Las concentraciones exactas de PIGF se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.	

Los calibradores listos para usar están preparados con una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, y < 0.1 % de azida sódica como conservante. Los calibradores han sido calibrados mediante el método RP-HPLC.

PIGF Tracer: (Trazador PIGF) Trazador anti-PIGF-Eu (8 µg/mL) (anticuerpo monoclonal de ratón)	3 viales, 0.5 mL (4 viales, 0.5 mL)	+2--+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
---	--	--

El trazador listo para usar es una solución salina tamponada con Tris-HCl (pH 7.8) que contiene albúmina sérica bovina, antiespumante, detergente y < 0.1% de azida sódica como conservante.

PIGF Assay Buffer (Tampón del ensayo PIGF)	3 viales, 3 mL (4 viales, 3 mL)	+2--+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
---	------------------------------------	--

Solución salina lista para usar, tamponada con Tris-HCl (pH 7.8), que contiene albúmina sérica bovina, globulina bovina, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), caseína, Tween® 20, bloqueantes, un colorante rojo inerte, y < 0.1 % de azida sódica como conservante.

08

E

PIGF Pen: (Bolígrafo PIGF) Cada bolígrafo de analito contiene 12 pocillos recubiertos de anticuerpos anti-PIGF (anticuerpo IgG humana recombinante)	8 unidades (4 unidades)	+2--+8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Coloque los bolígrafos en el soporte de bolígrafos del instrumento inmediatamente después de abrirlo.
---	----------------------------	--

Tween es una marca registrada de ICI.
ETC INTERNACIONAL S.A.
MILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
IF-2018-00568120503 N.º 10
M.P. N.º 378

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote)	1 unidad	

MATERIAL NECESARIO PERO NO SUMINISTRADO CON EL KIT

El kit DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 está diseñado para ser utilizado con la plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico 6000 DELFIA Xpress (versión 1.4 o superior). El sistema requiere los siguientes componentes, que se pueden obtener de Wallac Oy o PerkinElmer, Inc. y sus distribuidores.

1. Wash Concentrate (Solución de lavado concentrada) (nº de ref. 3014-0010)
2. DELFIA Inducer (Inductor) (nº de ref. 3027-0010)
3. Puntas per la pipeta de reactivos - MBP® 3502-05 (nº de ref. 6000-4050)

Además de la plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico de 6000 DELFIA Xpress se necesita lo siguiente:

- agua de calidad reactivo para laboratorio clínico (CLRW, CLSI) o agua desionizada equivalente

FASE PREANALÍTICA

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL ENSAYO

Sustancias que interfieren: Las muestras de suero hemolítico (≤ 5 g/L de hemoglobina), lipémico (≤ 30 g/L) y icterico (bilirubin ≤ 342 $\mu\text{mol/L}$) no interfieren en el ensayo. Las muestras que contienen anticuerpos heterófilos pueden producir resultados elevados falsos, incluso aunque se incluyan agentes bloqueantes específicos en el tampón del ensayo PIGF. En casos raros la activación del complemento puede dar lugar a resultados falsamente bajos.

No se ha verificado el uso de muestras de plasma.

TOMA DE LAS MUESTRAS Y ESTABILIDAD DEL ANALITO

Las muestras se toman mediante punción venosa, se dejan coagular y se separa el suero por centrifugación lo más rápidamente posible. La concentración de PIGF de las muestras no debería ser superior a la concentración más alta del calibrador. Las muestras no se pueden diluir.

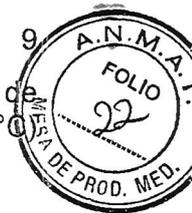
La estabilidad del PIGF en muestras recogidas en tubos separadores de suero antes de separar el suero mediante centrifugación es de 21 horas a $+28$ a $+31.5$ °C y de 1 día a

MBP es una marca registrada de Molecular BioProducts, Inc.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
IF-2018190568100-ANMAT
E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. Nº 276

13907817-1 (es)



temperatura ambiente (+19–+25 °C) si se admite una variación de la concentración de PIGF del 5% y de 1 día a +28–+31.5 °C y de 2 días a temperatura ambiente (+19–+25 °C) si se admite una variación de la concentración de PIGF del 10%.

Las muestras de suero pueden almacenarse al menos durante 30 días a una temperatura entre +2 y +8 °C. Si se admite una variación de la concentración de PIGF del 5%, el PIGF es estable en suero materno durante un día a una temperatura entre +28 y +31.5 °C y durante dos días a temperatura ambiente (entre +19 y +25 °C); si se admite una variación de la concentración de PIGF del 10%, el PIGF es estable en suero materno durante dos días a una temperatura entre +28 y +31.5 °C y durante cinco días a temperatura ambiente (entre +19 y +25 °C). Para periodos más largos, guardar a una temperatura entre -30 y -16 °C. La repetición de ciclos de congelación y descongelación (hasta seis sucesivos) no repercutió de manera notable en la concentración de PIGF en muestras de suero materno.

FASE ANALÍTICA

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Tratar todas las muestras de pacientes como potencialmente infecciosas. Consultar la publicación "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" del U.S. Department of Health and Human Services o las normas locales o nacionales.

Los reactivos contienen azida sódica (NaN_3) como conservante. La azida sódica puede reaccionar con el plomo o el cobre de las tuberías, formando azidas metálicas muy explosivas. Al limpiar los reactivos, dejar correr gran cantidad de agua para evitar la formación de azidas.

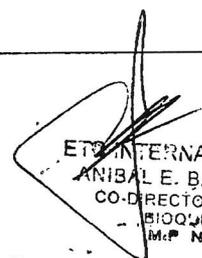
Todos los residuos se deben eliminar siguiendo la normativa en vigor.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

Reactivo	Estabilidad una vez reconstituidos
Solución de lavado	2 semanas a +2–+25 °C en un recipiente cerrado.

Verter los 40 mL de solución de lavado concentrada en el recipiente y diluir 25 veces mediante la adición de 960 mL de agua (1 : 25) para obtener una solución de lavado tamponada (pH 7.8).


ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
- BIOQUÍMICO
M.P. Nº 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DE COMPONENTES ABIERTOS

Componente	Estabilidad y conservación
Calibradores de PIGF	Estable a +2–+8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial. Cada vial puede utilizarse para realizar tres calibraciones (máximo 2 h/calibración en el instrumento).
Trazador PIGF	Estable durante 5 días cuando el rack de reactivos se conserva durante la noche a temperatura de +2–+8 °C.
Tampón del ensayo PIGF	Estable durante 5 días cuando el rack de botellas de tampón se conserva durante la noche a temperatura de +2–+8 °C.
Bolígrafo PIGF	Estable durante 14 días en el instrumento.
DELFA Inducer	Estable durante 5 días en el instrumento.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Consultar el manual del usuario de DELFIA Xpress para obtener más detalles. Antes de usarlos, se debe dejar que los reactivos y las muestras alcancen la temperatura ambiente (+19–+25 °C).

Calibración

Debe realizarse una curva de calibración completa **por duplicado** para cada lote de reactivo nuevo y después repetirse cada tres meses. Debe realizarse una curva de calibración de ajuste por duplicado con los calibradores C y E cada vez que se utilice un lote nuevo de inductor DELFIA Inducer. Deben realizarse controles diariamente y después de la calibración antes de iniciar el ensayo de la muestra.

ETC INTERNACIONAL S.A.
 JULIANA F. DE RAVEGLIA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 ANIBALE B. BAGNARELLI
 COORDINADOR TÉCNICO
 BIQUÍMICO
 M.P. Nº 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

b) Ensayo de la muestra:

- **COMPROBACIÓN 1:** Compruebe el nivel de líquidos de las botellas del inductor DELFIA Inducer, solución de lavado y solución de desecho ("WASTE") en la pantalla "Inventario/Reactivos a granel".
- **COMPROBACIÓN 2:** Compruebe el nivel del líquido en la botella de aclarado ("RINSE").
- **VACIADO DE LA BANDEJA DE RESIDUOS**
- **CARGA DE BOLÍGRAFO:** Coloque el bolígrafo en el soporte de bolígrafos con el código de barras mirando hacia la parte interior del instrumento.
- **CARGA DE TRAZADOR:** Coloque el vial de trazador con una punta limpia en el rack de reactivos. Asegúrese de que el vial está bien colocado en su sitio y que el código de barras está mirando hacia fuera.
- **CARGA DE TAMPÓN:** Coloque el vial de tampón en el rack de botellas de tampón de forma que el código de barras del vial pueda verse a través de la ranura vertical.
- **CARGAR TUBO DE MUESTRA:** Coloque el tubo de muestras en el rack. El código de barras debería de mirar hacia fuera cuando se utiliza. Coloque el rack de muestras en el carrusel de muestras. Inicie la lectura de los códigos de barras haciendo clic en el icono "Examinar".
- **PRESIONE EL BOTÓN INICIAR/PAUSA** del analizador o haga clic en el icono "Iniciar" de la estación de trabajo del PC.
- **OBTENCIÓN DE RESULTADOS:** Visualice los resultados en la pantalla y/o obtenga una copia impresa de los resultados de la muestra haciendo clic en el botón "Imprimir".

Procedimientos post-ensayo:

Si queda solución para otras muestras después del ensayo, retire los racks de reactivo e de tampón y almacénelo durante la noche a +2—+8 °C.

NOTA: El trazador y el tampón son estables durante cinco días, siempre que se conserven durante la noche a una temperatura entre +2 y +8 °C.

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para una utilización eficaz del kit DELFIA Xpress es necesario leer detenidamente este folleto, los manuales 6000 DELFIA Xpress y saber utilizar el software de la estación de trabajo DELFIA Xpress. Los reactivos suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad. No mezclar reactivos iguales de dos kits con distinto número de lote. No usar los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.

ETD INTERNACIONAL SA
 ANIB4105 091200 APN-DNPM#ANMAT
 IF-2018405 091200 APN-DNPM#ANMAT
 COORDINADOR TÉCNICO
 BIOLÓGICO
 M.P. N° 378

13907817-1 (es)



2. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.
3. Antes de iniciar el procesamiento de las muestras, se debe dejar que los reactivos alcancen la temperatura ambiente (entre +19 y +25 °C). Las muestras de pacientes congeladas deben llevarse lentamente a temperatura ambiente y mezclarse cuidadosamente con la mano invirtiendo el tubo de muestra varias veces. No agitar fuertemente ni hacer remolinos con las muestras de pacientes. La presencia de espuma en las muestras dará lugar a una detección falsa del nivel de líquido.
4. Es importante evitar la contaminación de europio por el aumento de fluorescencia que comportaría. El cambio del frasco de inductor DELFIA Inducer debe hacerse con cuidado, evitando tocar los tubos.

FASE POSTANALÍTICA

CÁLCULO DE RESULTADOS

La plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico de 6000 DELFIA Xpress (versión 1.4 o superior) incorpora programas para la reducción de datos y los resultados se obtienen como concentraciones de muestras y controles.

La evaluación del riesgo de preeclampsia puede calcularse, por ejemplo, con el software Pre-eclampsia Predictor (versión 1.0 rev 3 o superior) u otras aplicaciones de software disponibles para el cálculo de riesgos.

Tenga en cuenta que el cálculo del riesgo de preeclampsia con Pre-eclampsia Predictor solo se puede realizar para las semanas de gestación 11-13. El cálculo del riesgo del síndrome de Down con LifeCycle for Prenatal Screening (versión 4.0 rev 3 o superior) se puede realizar para las semanas de gestación 9-13.

Control de calidad

Se recomienda el uso de sueros de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. También se recomienda que el laboratorio prepare sus propias mezclas de suero a distintos niveles o alternativamente, que utilice productos comerciales de control, como los PIGF Controls (Controles PIGF) (nº de ref. 3090-0010). Cada día y cada vez que se cambie la botella de inductor DELFIA Inducer se debe hacer un control del nivel alto y bajo. Analice el material de control de calidad del mismo modo que las muestras de paciente.

Sólo se deben notificar los resultados del paciente si los resultados de los controles del ensayo cumplen los criterios de aceptación establecidos por el laboratorio [20]. Si los resultados de control están fuera de los límites, recomendamos la realización de una calibración de ajuste.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Al igual que con cualquier otra prueba de cribado *in vitro*, es preciso que los resultados obtenidos con el ensayo DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 los interprete y valore un médico, y

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

IF-2018-00568120-ANP-DARMA/ANMAT
ANIBAL E. BAGNARELLI
DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 376

siempre en combinación con los datos de la historia y la exploración clínicas del paciente y demás datos clínicos de los que disponga.

Es importante que, antes de utilizarlos, todos los calibradores, controles y muestras se encuentren a temperatura ambiente y se hayan mezclado perfectamente. Evite la formación de espuma en las muestras.

Los anticuerpos heterofílicos en la muestra pueden dar lugar a resultados falsamente altos, incluso aunque se incluyan agentes bloqueantes específicos en el tampón del ensayo PIGF.

No se ha verificado el uso de muestras de plasma.

La concentración de PIGF de las muestras no debería ser superior a la concentración más alta del calibrador. Las muestras no se pueden diluir.

En casos raros la activación del complemento puede dar lugar a resultados falsamente bajos.

Consultar también las secciones "FASE PREANALÍTICA" y "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

VALORES ESPERADOS¹ E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tenga en cuenta que los valores de la mediana y de corte mencionados en esta sección sólo deben ser tratados como una referencia y cada laboratorio debe establecer su ecuación de la mediana y sus valores de corte propios específicos del kit.

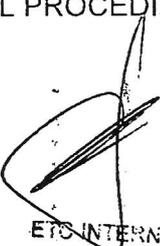
a. Primer trimestre

Tenga en cuenta que el cálculo del riesgo de preeclampsia con Pre-eclampsia Predictor solo se puede realizar para las semanas de gestación 11-13. El cálculo del riesgo del síndrome de Down con LifeCycle for Prenatal Screening se puede realizar para las semanas de gestación 9-13.

En el primer trimestre, PIGF se usa como parte del cálculo de riesgo en combinación con otra información clínica relevante.

En la tabla 1 se reflejan los valores de PIGF sérico correspondientes a diversas semanas de gestación. Se muestran únicamente como ejemplo y no deben utilizarse para el análisis de rutina. Es necesario que cada laboratorio establezca sus propios valores de la mediana de referencia teniendo en cuenta las diferencias de población, afección materna y estado del feto (ver también la sección "LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO").

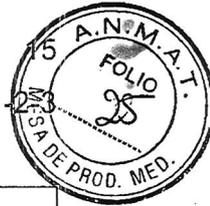

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUÍMICO
M.P. N° 378

¹ Estudio realizado para Wallac Oy, Turku, Finlandia.

13907817-1 (es)

Tabla 1. Valores típicos de PIGF, determinados por el ensayo DELFIA Xpress PIGF 1-23 en el primer trimestre de gestación



Semana de gestación ²	Número de muestras	Concentración de PIGF (pg/mL)		
		Percentil 5	Mediana	Percentil 95
9	175	9.6	18.8	37.8
10	212	12.0	23.9	48.1
11	255	12.9	29.8	50.9
12	220	17.6	36.6	70.0
13	193	21.8	43.8	80.1

b) Segundo y tercer trimestre

El marcador bioquímico PIGF para el cribado del riesgo de preeclampsia en el segundo y tercer trimestre de embarazo se puede utilizar junto con otra información clínica relevante.

La ecuación de la mediana se expresa como una función de la edad gestacional (x) en días. La mediana de la concentración de marcador (y) para PIGF se obtiene aplicando la ecuación siguiente:

$y = 10^{(A + Bx + Cx^2 + Dx^3)}$, donde:

A = 0.551423

B = 0.00714284

C = 0.0000759948

D = -0.000000292735

Tenga en cuenta que los valores asignados a A, B, C y D deben utilizarse exclusivamente como referencia, ya que cada laboratorio debe definir su propia ecuación de la mediana.

Cálculo de los valores de corte

Se calcularon los valores de corte para índices fijos de falsos positivos de 5% y 10%. La concentración de corte (y_{corte}) se obtuvo de la ecuación:

$y_{\text{cut-off}} = 10^{(D * \log_{10}(y))}$, donde

D = (coeficiente para un valor de corte del 5%) o 0.851 (coeficiente para un valor de corte del 10%)

y = mediana de la concentración de PIGF específica del sitio correspondiente a la edad gestacional de la muestra

² La duración del embarazo se basa en exploraciones ecográficas. Los valores de mediana hacen referencia a semanas completas; por ejemplo, para calcular la mediana de la semana 9 se emplean los valores comprendidos entre 9 semanas y 0 días y 9 semanas y 6 días.

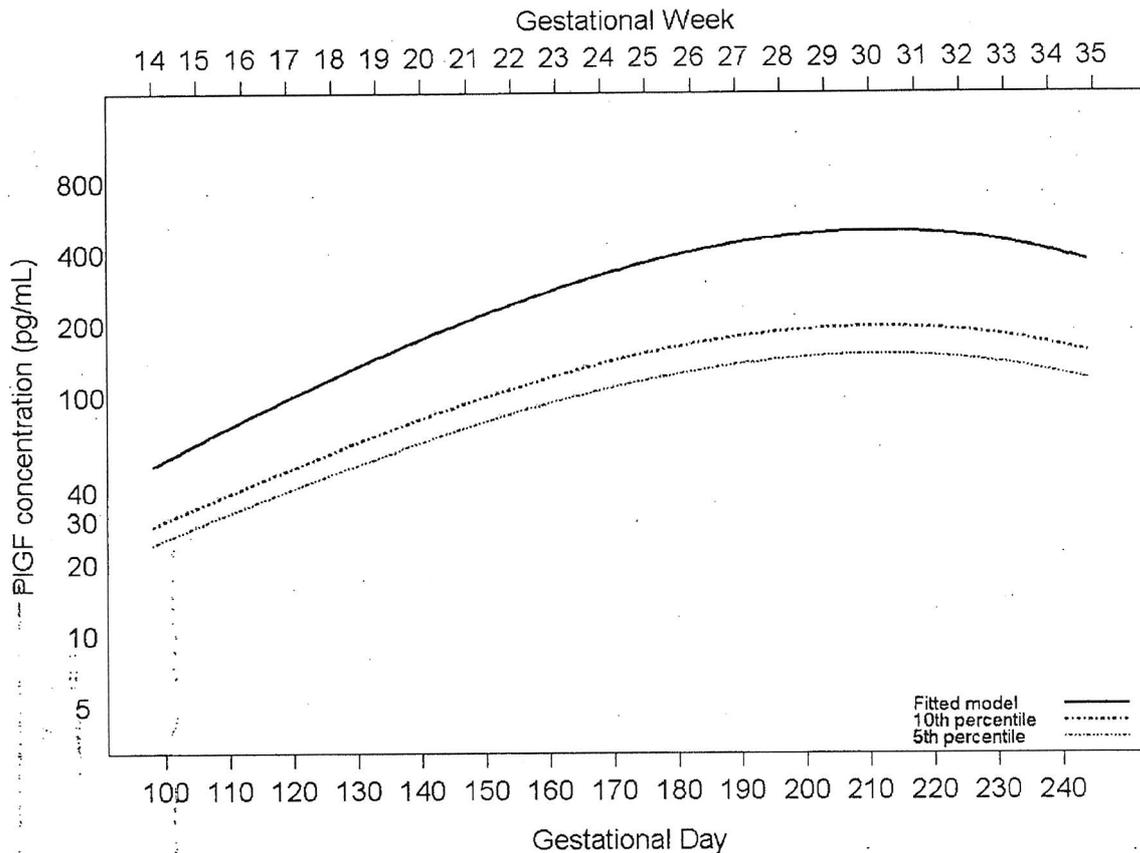
ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

IF-2018-00558120-6/PA-DNPM#ANMAT
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIQUÍMICO
M.P. N° 378

Los coeficientes de los percentiles 5 y 10 para la determinación del nivel de corte se calcularon a partir de la distribución de 2169 muestras de pacientes del primer al tercer trimestre de gestación, determinada con el ensayo DELFIA Xpress PIGF 1-2-3³.

Si la concentración de PIGF medida es inferior al nivel de corte, existe una probabilidad elevada de desarrollar preeclampsia durante el embarazo.

Tenga en cuenta que los valores dados en esta sección sólo son orientativos, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de corte.



La concentración de PIGF en el segundo trimestre de embarazo depende mucho del día de gestación y los valores de corte se deben calcular en función del día de gestación.

En el tercer trimestre de embarazo la concentración de PIGF depende del día de gestación pero, además de valores de corte basados en día de gestación, se puede utilizar un valor de corte fijo para el tercer trimestre. Normalmente, si la concentración de PIGF es <184 pg/mL, existe una probabilidad elevada de desarrollar preeclampsia durante el embarazo.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA

³ Estudio realizado para Wallac Oy en Finlandia.

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

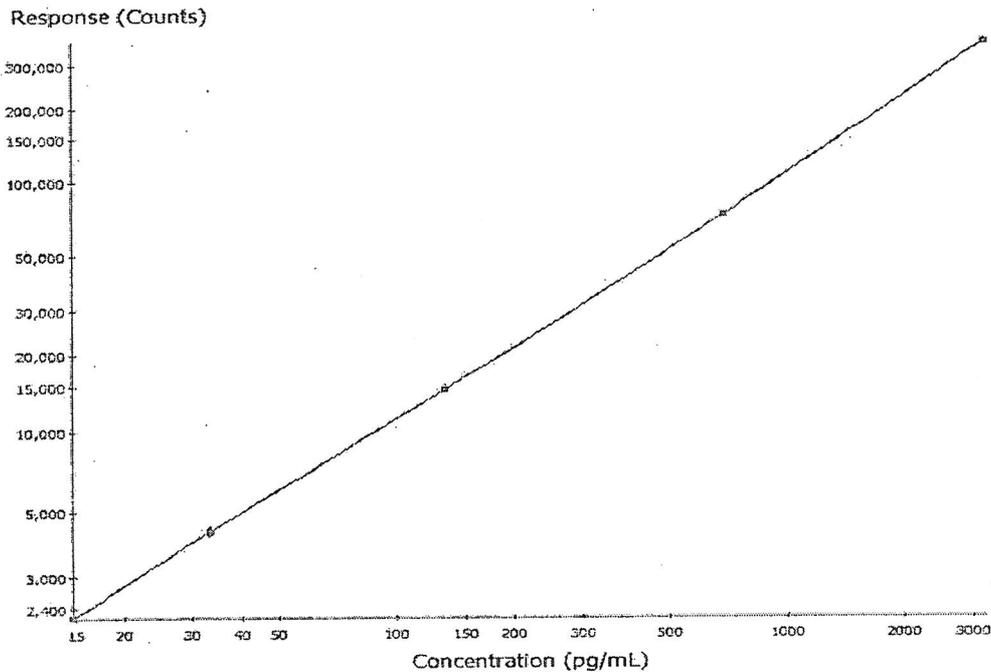
13907817-1 (es)



CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO

El intervalo de medición del kit DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 cubre un intervalo de concentraciones comprendido entre 1.9 pg/mL⁴ y 4000 pg/mL. El kit DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 mide predominantemente la forma libre de PIGF.

A continuación se muestra una curva de calibración típica obtenida con el ensayo DELFIA Xpress PIGF 1-2-3.



Precisión: La precisión se determinó de acuerdo con el documento EP05-A2 del CLSI [21].

Se analizaron muestras de suero (muestras 1-8) y muestras enriquecidas de suero (muestras 9-10) a lo largo de 23 días de trabajo en 45 ensayos con 4 replicados por muestra usando tres lotes de kit con tres sistemas DELFIA Xpress. Se utilizó el análisis de la varianza para el cálculo de los diversos coeficientes de variación (Tabla 2).

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

⁴ Basándose en el límite de detección

Tabla 2. Resultados del análisis de la precisión

Muestra	n	Media (pg/mL)	Dentro del ensayo		Dentro del lote		Entre los lotes		Precisión dentro del laboratorio (total)	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	180	19.2	0.8	4.1	1.2	6.3	0.3	1.5	1.3	6.5
2	180	25.7	1.2	4.7	1.7	6.5	0.6	2.2	1.8	6.8
3	180	35.6	1.2	3.5	2.0	5.6	0.9	2.5	2.2	6.2
4	180	38.0	1.3	3.3	2.0	5.1	1.0	2.7	2.2	5.8
5	180	89.7	2.4	2.7	4.3	4.8	3.1	3.5	5.3	5.9
6	180	110	3.0	2.7	4.5	4.1	3.7	3.3	5.8	5.3
7	180	151	4.3	2.8	7.2	4.8	6.5	4.3	9.7	6.4
8	180	356	9.9	2.8	13.7	3.8	12.5	3.5	18.5	5.2
9	180	2795	57.7	2.1	85.9	3.1	85.0	3.0	121	4.3
10	180	3818	69.3	1.8	110	2.9	116	3.0	160	4.2

LoB, LoD y LoQ: Límite de blanco, límite de detección y límite de cuantificación: estos tres límites se determinaron de acuerdo con el documento EP17-A del NCCLS [22].

El límite de blanco (LoB) es de 0.78 pg/mL, definido como el percentil 95 de una distribución de muestras del blanco (n = 300). El límite de detección (LoD) es de 1.9 pg/mL (n = 294).

El límite de cuantificación (LoQ) es la concentración de PIGF más baja que puede determinarse de manera reproducible con una precisión total $\leq 20\%$ (CV). Para definir este límite se utilizaron muestras séricas de concentración baja y se determinó que el valor del límite era 3.3 pg/mL.

Linealidad: La comprobación de linealidad se realizó de acuerdo con el documento EP06-A del CLSI [23].

Los resultados revelaron que el ensayo es lineal en el intervalo de concentración de 1.9 a 5650 pg/mL con una diferencia máxima observada del -6% entre los modelos de regresión dentro de este intervalo.

Especificidad analítica:

Reacción cruzada: La reacción cruzada se determinó de acuerdo con el documento EP07-A2 del CLSI [24].

Las sustancias siguientes se añadieron a suero con una concentración de PIGF de 10 o 965 pg/mL y se determinó que causaban reacción cruzada con el ensayo en las concentraciones indicadas a continuación (Tabla 3):

ETC INTERNACIONAL S.A.
JULIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
COORDINADOR TÉCNICO
BIOQUÍMICO
M.P. N° 378

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

Tabla 3. Resultados del análisis de reacción cruzada

Sustancia analizada	Concentración analizada* (pg/mL)	Reacción cruzada observada (%)
PIGF-1 (glucosilado)	5000	31
PIGF-2 (glucosilado)	5000	30
PIGF-3 (no glucosilado)	5000	13
Heterodímero PIGF/VEGF (no glucosilado)	10000	0.2
VEGF ₁₆₅ (glucosilado)	50000	Sin reacción cruzada

* concentración indicada por el proveedor de la sustancia analizada

Sustancias que interfieren: La comprobación de interferencia se realizó de acuerdo con el documento EP07-A2 del CLSI [24].

Las sustancias siguientes con potencial de interferencia se añadieron a suero con una concentración de PIGF de 30 o 157 pg/mL y se determinó que no interferían en el ensayo en las concentraciones indicadas a continuación. (Si se ensayaron varios niveles de la sustancia, el nivel más alto ensayado que no interfirió está indicado en la tabla).

Tabla 4. Resultados del análisis de interferencia

Sustancia analizada	Concentración añadida de la sustancia o pH probado (en suero)
Acetaminofeno	1324 μ mol/L
Ácido L-ascórbico	342 μ mol/L
Aspirina	3.62 mmol/L
Bilirrubina conjugada	342 μ mol/L (332 mg/L)
Bilirrubina no conjugada	342 μ mol/L (200 mg/L)
Cafeína	308 μ mol/L
Calcio	5.0 mmol/L
Etanol (99.5 %)	5 % (v/v)
Ácido fólico	6800 nmol/L (3 mg/L)

ETB INTERNACIONAL S.A.
 JULIANA F. DE RAVEGLIA
 APODERADO

IF-2018-00568120

ETB INTERNACIONAL S.A.
 ANTONIO B. BAGNARELLI
 CO-DIRECTOR TECNICO
 BIQUIMICO
 M.P. N° 378

Sustancia analizada	Concentración añadida de la sustancia o pH probado (en suero)
Gentamicina	21 µmol/L
Hemoglobina	5 g/L
Heparina	3000 IU/L
Proteína total (albúmina sérica humana)	60 g/L
Ibuprofeno	2425 µmol/L
pH	De 6.8 a 9.3
Proteína total (gammaglobulina)	60 g/L
Triglicéridos	30 g/L
Nicotina	6.2 µmol/L

Efecto "hook": El efecto "hook" se determinó realizando una serie de diluciones de una muestra sérica enriquecida con una concentración elevada con otra muestra sérica con una concentración reducida. No se detectó ningún efecto "hook" hasta concentraciones de 170000 pg/mL de PIGF.

Comparación de los métodos: La comparación de los métodos se determinó de acuerdo con el documento EP09-A2-IR del CLSI [25].

El kit 6007-0030 DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 (y) se comparó con los kits 6007-0010 y 6007-0020 DELFIA Xpress PIGF (x) utilizando muestras de pacientes, mediciones duplicadas, en el intervalo de 10.4 a 669 pg/mL en el kit 6007-0030, y el intervalo en los kits 6007-0010 y 6007-0020 fue de 8.9 a 590 pg/mL. La correlación a partir del análisis de regresión Deming ponderada se determinó del siguiente modo:

$$y = 1.21x - 1.81; \quad 95 \% \text{ CI: pendiente } (1.18 ; 1.24), \text{ intercepción } (-2.58 ; -1.05), r = 0.99; \\ (n = 139)$$

El kit 6007-0030 DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 (y) se comparó con el kit B055-201 AutoDELFIA PIGF (x) utilizando muestras de pacientes, mediciones duplicadas, en el intervalo de 10.4 a 669 pg/mL en el kit 6007-0030, el intervalo en el kit B055-201 kit fue de 10.5 a 550 pg/mL. La correlación a partir del análisis de regresión Deming ponderada se determinó del siguiente modo:

$$y = 0.98x - 0.78; \quad 95 \% \text{ CI: pendiente } (0.94 ; 1.01), \text{ intercepción } (-1.71 ; 0.16), r = 0.99; \\ (n = 139)$$

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A. ABN-DNPM#ANMAT
IF 2018-60568129
ANISAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.B. N° 378

13907817-1 (es)

GARANTÍA

Los resultados aquí presentados se han obtenido por el procedimiento de ensayo indicado. Cualquier cambio o modificación en el procedimiento no recomendado por el fabricante puede afectar a los resultados, en cuyo caso Wallac Oy y sus filiales declinan cualquier responsabilidad y garantía otorgada, expresa o tácita, sobre la comercialización del producto y su uso.

En tal caso Wallac Oy, sus filiales y sus distribuidores autorizados no asumen ninguna responsabilidad por los daños o perjuicios directos o indirectos.



E


ETC INTERNACIONAL S.A.
LIDIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. Nº 378

CB

REFERENCIAS

- [1] Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., Delli-Bovi, P., and Persico, M.G. (1991): Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 9267–9271.
- [2] Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* **111**, 649–658.
- [3] Vuorela, P., Hatva, E., Lymboussaki, A., Kaipainen, A., Joukov, V., Persico, M.G., Alitalo, K., and Halmesmaki, E. (1997): Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol. Reprod.* **56**, 489–494.
- [4] WHO. International collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy (1988): Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **158**, 80–83.
- [5] Hirashima, C., Ohkuchi, A., Arai, F., Takahashi, K., Suzuki, H., Watanabe, T., Kario, K., Matsubara, S., and Suzuki, M. (2005): Establishing Reference Values for Both Total Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Free Placental Growth Factor in Pregnant Women. *Hypertens. Res.* **28**, 727–732.
- [6] Thadhani, R., Mutter, W.P., Wolf, M., Levine, R.J., Taylor, R.N., Sukhatme, V.P., Ecker, J., and Karumanchi, S.A. (2004): First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 770–775.
- [7] Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B.M., Sukhatme, V.P., and Karumanchi, S.A. (2004): Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **350**, 672–683.
- [8] Akolekar, R., Zaragoza, E., Poon, L.C.Y., Pepes, S., and Nicolaides, K.H. (2008): Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **32**, 732–739.
- [9] Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D. and Nicolaides, K.H. (2013): Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 8–15.
- [10] Lai, J., Pinas, A., Poon, L.C., Agathokleous, M. and Nicolaides, K.H. (2013): Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free β -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* **33**, 164–172.

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 978

IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT



- [11] Romero, R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu, W., Chung, H., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Erez, O., Mazaki-Tovi, S., Gomez, R., Edwin, S., Chaiworapongsa, T., Levine, R.J., Karumanchi, S.A. (2008): A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* **21**, 9–23.
- [12] Pandya, P., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., and Nikolaidis, K.H. (2012): Maternal Serum Placental Growth Factor in Prospective Screening for Aneuploidies at 8–13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn. Ther.* **31**, 87–93.
- [13] Johnson, J-A, et. al (2012): First trimester Down syndrome screening: Serum only and contingent tests. *Prenatal Diagn.* **32**, Suppl. 1, 22.
- [14] Zaragoza, E., Akolekar, L., Poon, L.C.Y., Pepes, S., and Nicolaidis, K.H. (2009): Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **33**, 382–386.
- [15] Kagan K.O., Hoopmann, M., Abele, H., Alkier, R., and Lüthgens, K. (2012): First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **40**, 530–535.
- [16] Nicolaidis, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C., Gil, M.M., Wright, D. (2014): First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn. Ther.* **35**, 185–192.
- [17] Soini, E. and Kojola, H. (1983): Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates - a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin. Chem.*, **29**, 65–68.
- [18] Hemmilä, I., Dakubu, S., Mukkala, V-M., Siitari, H., and Lövgren, T. (1984): Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Anal. Biochem.* **137**, 335–343.
- [19] Lövgren, T., Hemmilä, I., Pettersson, K., and Halonen, P. (1985): Time-resolved fluorometry in immunoassays. In *Alternative Immunoassays*. Ed. W.P. Collins. John Wiley & Sons Ltd., England, pp. 203–217.
- [20] Westgard, J.O. et al. (1981): A multi-rule Shewart chart for quality control. *Clin. Chem.* **27**, 493–501.
- [21] Clinical Laboratory Standards Institute (2004): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP05-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087–1898, USA.
- [22] National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004): Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. NCCLS Document EP17-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087–1898, USA.

CS
E

ETC INTERNACIONAL S.A.
LILIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO

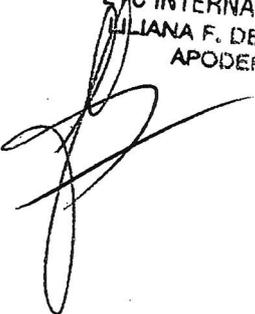
ETC INTERNACIONAL S.A.
ANIBAL E. BAGNARELLI
COORDINADOR TECNICO
BIOQUIMICO
M.P. N° 378

IF-2018-00568120-APN

- [23] Clinical Laboratory Standards Institute (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- [24] Clinical Laboratory Standards Institute (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition; CLSI document EP07-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- [25] Clinical Laboratory Standards Institute (2010): Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Interim Revision). CLSI document EP09-A2-IR. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

E
Octubre 2014

ETC INTERNACIONAL S.A.
JULIANA F. DE RAVEGLIA
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.
ANTHONY BAGNARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO
BIODIAGNOSTICO
M.P. N° 376



IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00568120-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Enero de 2018

Referencia: 1-47-3110-4553-16-9

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.03 14:31:04 -03'00'

Rodrigo Gabriel Nuñez
Secretario Privado
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.03 14:31:05 -03'00'



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 1-47-3110-4553/16-9

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma ETC INTERNACIONAL S.A. 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: **DELFINA® Xpress PIGF 1-2-3.**

Indicación de uso: Ensayo fluoroinmunométrico para la determinación cuantitativa del factor de crecimiento placentario (PIGF) en suero materno utilizando la plataforma de cribado de acceso aleatorio clínico 6000 DELFINA® Xpress.

Forma de presentación: Envases por 96 y [48] determinaciones, conteniendo: PIGF Calibrators (6 viales x 1.4 mL [6 viales x 1.4 mL]), PIGF Tracer (3 viales x 0.5 mL [4 viales x 0.5 mL]), PIGF Assay Buffer (3 viales x 3 mL [4 viales x 3 mL]), PIGF Pen (8 unidades [4 unidades]).

Período de vida útil y condición de conservación: DOCE (12) 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: WALLAC OY, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku (FINLANDIA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO
PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1215-70.

Disposición N° **2424** **13 MAR. 2018**



DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional