
Deliberazione del Direttore Generale N. 207 del 10/03/2023

Proponente: Il Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

**Oggetto: DELIBERAZIONE DEL D.G. N. 374 DELL’ 11/05/2022 – LOTTO 31 EX DELIBERAZIONE 185/2019
– PROVVEDIMENTI ULTERIORI.**

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 10/03/2023 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITÀ

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI
Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Teresa Capobianco - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Carmela Zito - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA

Angela Annecchiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: DELIBERAZIONE DEL D.G. N. 374 DELL’ 11/05/2022 – LOTTO 31 EX DELIBERAZIONE 185/2019 – PROVVEDIMENTI ULTERIORI.

IL DIRETTORE f.f. U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l’adozione del presente provvedimento, ai sensi dell’art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l’insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell’art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

Premesso che

- con deliberazione del Direttore Generale n. 185/2019, previo espletamento di una procedura aperta, è stata disposta – secondo il criterio dell’offerta economicamente più vantaggiosa (art. 95, comma 2, D. Lgs. n. 50/2016 e s.m.i.) – l’aggiudicazione della fornitura in noleggio di “*Sistemi Analitici completi destinati alla UOC di Patologia Clinica*”, per un periodo di 36 mesi e per l’importo complessivo triennale di € 3.562.747,84 IVA esclusa al 22%;
- il lotto n. 31 della summenzionata procedura di gara è stato aggiudicato alla Fujirebio Italia S.r.l. (CIG 7498622A9F) per l’importo complessivo triennale di € 29.562,00 oltre IVA e concerne il “*sistema diagnostico per identificazione di marcatori di particolare interesse clinico*”;

Dato atto che

- con successivo provvedimento del D.G. n. 374 dell’11/05/2022, così come previsto dai documenti di gara (*art. 1 del Disciplinare di gara e art. 4 del Capitolato Speciale di Appalto*) e per le motivazioni in esso esposte, si è proceduto al rinnovo della fornitura di cui al citato atto deliberativo n. 185/2019 – in cui è incluso anche il lotto in questione – per un ulteriore anno, assumendo un nuovo impegno di spesa, come previsto dalla vigente normativa (CIG 924390146C);

Rilevato che

- il Direttore della UOC Patologia Clinica, Dott. Arnolfo Petruzziello, con note prot. 10510/i-2022, prot. 209/i- 2023 (*entrambe agli atti*) e con nota prot. 4359/i del 09/02/2023 (**Allegato n.1**) – nel trasmettere la nota con la quale la Ditta Fujirebio Italia S.r.l. comunicava la dismissione di alcuni dei prodotti inclusi nella fornitura di cui al lotto 31, ribadendo la indispensabilità di tali prodotti per le esigenze diagnostiche della UOC da lui diretta – ha chiesto anche alla UOC Provveditorato ed Economato, “...non essendo presente alcuna procedura centralizzata regionale...” l’approvvigionamento urgente di tali prodotti dismessi, “...da utilizzare su sistema analitico già attivo presso la UOC Patologia Clinica...al fine di ottimizzare costi e tempistica di formazione del personale...”;

Deliberazione del Direttore Generale

- tale richiesta è stata validata dal Direttore del Dipartimento di afferenza (Dipartimento Servizi Sanitari), Dott. Paolo D'Andrea già Direttore della UOC Diagnostica per Immagini, e, in data 10/02/2023, dalla Direzione Sanitaria Aziendale, come emerge dalla documentazione stessa (**Allegato n. 1**);
- con successiva nota integrativa del 13/02/2023 (*cfr. prot. 4731/i – agli atti*) il Direttore Petruzzielo, al fine di ottimizzare costi e tempistiche di formazione del personale in servizio presso la UOC da lui diretta, ha indicato i nominativi dei Fornitori “...già presenti per test di Immunometria nel settore Proteomica ed Immunologia Clinica...” di cui il Laboratorio già possiede le strumentazioni su cui poter effettuare i test dismessi, fornendo, al contempo, un relativo fabbisogno semestrale presunto;
- con ulteriore nota prot. 4067/i del 07/02/2023, validata dal Direttore del Dipartimento di afferenza (Dipartimento Servizi Sanitari) e, in data 20/02/2023, dalla Direzione Sanitaria Aziendale (**Allegato n. 2**), il predetto Direttore della UOC Patologia Clinica, nel comunicare che anche sul contratto 46/98523 che fa riferimento alla fornitura relativa al lotto 31 ex Del. 185/2019 “...risulta impossibile emettere ordini per insufficiente budget...” ha chiesto anche alla UOC Provveditorato ed Economato “...la concessione dell'applicazione del quinto d'obbligo...”; tanto “...per far fronte alle immediate esigenze ...ed al fine di non interrompere l'attività diagnostica di primaria importanza...”;
- pertanto, con nota prot. 5830/i del 22/02/2023 (**Allegato n. 3**) lo scrivente Servizio – al fine di assicurare la correttezza dell'istruttoria per l'approvvigionamento dei test in questione e per l'applicazione del quinto d'obbligo – ha richiesto, tra l'altro anche alla UOC Patologia Clinica, di fornire delucidazioni in merito all'approvvigionamento a farsi, con invito a confermare che l’ “...ampliamento concerne i soli prodotti restanti non dismessi dalla Fujirebio Italia S.r.l....”, e specificando che “...poiché...le strumentazioni utilizzabili per gli esami sono state individuate dalla Patologia Clinica in capo agli OO.EE. pure esecutori di forniture ricomprese ex Deliberazione n. 374/2022 – già Deliberazione n. 185/2022 – il fabbisogno dovrà essere allineato a quella previsto per il godimento delle macchine...”;
- l'interpellato Direttore, con mail del 23/02/2023, (**Allegato n. 4**), ha chiarito che “... l'applicazione del quinto d'obbligo riguarda tutti i prodotti restanti non dismessi dalla Fujirebio Italia S.r.l....”, indicando al contempo il fabbisogno dei test, allineandolo alla data prevista per il godimento delle strumentazioni e, cioè, fino al 30/04/2023;
- pertanto, con nota prot. 6490/U del 28/02/2023, la UOC Provveditorato ha chiesto – a mezzo pec – alle ditte indicate con nota prot. 4731/2023 (*agli atti*) dal Direttore della UOC Patologia Clinica (*recte: Medical Systems S.p.A.; Diasorin S.p.A.; Beckman Coulter Inc; Dasit Group S.p.A.*) di “...presentare offerta – con la massima urgenza – per il fabbisogno...determinato dal Direttore della UOC Patologia, con invito a praticare una miglioria sulle proprie quotazioni...” (**Allegato n. 5**);
- in data 02/03/2023, la sola Medical Systems S.p.A. ha fatto pervenire offerta, per l'importo complessivo di € 7.843,50 oltre IVA al 22%, per la fornitura di test di Immunometria, giusta configurazione riportata in offerta;

Deliberazione del Direttore Generale

Considerato che

- in data 03/03/2023, il Direttore della UOC Patologia Clinica – su invito della scrivente UOC (*cfr. nota mail del 03/03/2023*) – ha proceduto alla verifica di conformità delle schede tecniche trasmesse, come emerge dalla consultazione della documentazione di pertinenza (**Allegato n. 6**);
- per quanto innanzi, si rende, altresì, indispensabile procedere, al fine di assicurare la continuità dell’attività diagnostica, all’applicazione di quanto previsto all’art. 106, comma 12 del D. Lgs. n. 50/2016 fino alla concorrenza del quinto dell’importo del contratto pari ad € 1.970,8 IVA esclusa al 22%, sul contratto informatico n. 46/98523 – CIG 924390146C (la cui scadenza è fissata al 30/04/2023), relativo al materiale di consumo;

Visti

- l’offerta economica (**Allegato n. 7**) presentata dalla Società Medical Systems S.p.A. che, relativamente alla fornitura di test per Immunometria, ammonta ad € 7.843,50 oltre IVA al 22%, per la fornitura di test di Immunometria, giusta configurazione riportata in offerta;
- gli artt. 1, comma 2 lett. B del D.L. 76/2020 come convertito con L. 120/20 e 95, comma 4, lett.b del D. Lgs n.50/2016 e smi.;

Esaminata tutta la documentazione innanzi richiamata, allegata alla presente ed in atti giacente;

Ritenuto, pertanto, di

- procedere all’affidamento in favore della Società Medical Systems S.p.A. per la fornitura di test per Immunometria, giusta configurazione riportata in offerta, per l’importo complessivo di € 7843,50 oltre IVA al 22%;
- procedere, altresì, all’applicazione di quanto previsto all’art. 106, comma 12 del D. Lgs. n. 50/2016 fino alla concorrenza del quinto dell’importo del contratto pari ad € 1.970,8 IVA esclusa al 22%, sul contratto informatico n. 46/98523 – CIG 924390146C (la cui scadenza è fissata al 30/04/2023), relativo al materiale di consumo;

Attestata la legittimità della presente deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di:

I – PROCEDERE all’affidamento in favore della Società Medical Systems S.p.A. per la fornitura di test per Immunometria, giusta configurazione riportata in offerta, per l’importo complessivo di € 7.843,50 oltre IVA al 22%;

II – PROCEDERE, altresì, all’applicazione di quanto previsto all’art. 106, comma 12 del D. Lgs. n. 50/2016 fino alla concorrenza del quinto dell’importo del contratto pari ad € 1.970,8 IVA esclusa

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

al 22%, sul contratto informatico n. 46/98523 – CIG 924390146C (la cui scadenza è fissata al 30/04/2023), relativo al materiale di consumo;

III – DARE ATTO che il costo derivante dal presente ampliamento contrattuale è pari ad € 2.404,38 IVA compresa al 22% ed è da imputarsi sul conto economico 5010105010 “*Dispositivi medico-diagnostici in vitro*”, al corrente bilancio;

IV – IMPUTARE la spesa complessiva di € 9.569,07 IVA inclusa al 22%, sul conto economico n. 5010105010 “*Dispositivi medico-diagnostici in vitro*” al bilancio 2023;

III – NOTIFICARE il presente provvedimento alla ditta Fujirebio Italia S.r.l. ed alla Medical Systems S.p.A.;

IV – TRASMETTERE copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, alle UU.OO.CC. Gestione Economico Finanziaria, Farmacia, nonché al Dipartimento dei Servizi Sanitari e alla UOC Patologia Clinica, per quanto di rispettiva competenza.

L’Estensore

Dott.ssa Ilaria Valentino

IL DIRETTORE f.f. U.O.C.

PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Dott.ssa Teresa Capobianco

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Gaetano Gubitosa

nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore f.f. UOC Provveditorato ed Economato
Dott.ssa Teresa Capobianco

Acquisito il parere favorevole del Direttore Sanitario Dr.ssa Angela Annecchiarico e del Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara sotto riportati:

Il Direttore Sanitario

Dr.ssa Angela Annecchiarico

Il Direttore Amministrativo

Avv. Amalia Carrara

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

I – PROCEDERE all'affidamento in favore della Società Medical Systems S.p.A. per la fornitura di test per Immunometria, giusta configurazione riportata in offerta, per l'importo complessivo di € 7.843,50 oltre IVA al 22%;

II – PROCEDERE, altresì, all'applicazione di quanto previsto all'art. 106, comma 12 del D. Lgs. n. 50/2016 fino alla concorrenza del quinto dell'importo del contratto pari ad € 1.970,8 IVA esclusa al 22%, sul contratto informatico n. 46/98523 – CIG 924390146C (la cui scadenza è fissata al 30/04/2023), relativo al materiale di consumo;

III – DARE ATTO che il costo derivante dal presente ampliamento contrattuale è pari ad € 2.404,38 IVA compresa al 22% ed è da imputarsi sul conto economico 5010105010 “*Dispositivi medico-diagnostici in vitro*”, al corrente bilancio;

IV – IMPUTARE la spesa complessiva di € 9.569,07 IVA inclusa al 22%, sul conto economico n. 5010105010 “*Dispositivi medico-diagnostici in vitro*” al bilancio 2023;

III – NOTIFICARE il presente provvedimento alla ditta Fujirebio Italia S.r.l. ed alla Medical Systems S.p.A.;

IV – TRASMETTERE copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, alle UU.OO.CC. Gestione Economico Finanziaria, Farmacia, nonché al Dipartimento dei Servizi Sanitari e alla UOC Patologia Clinica, per quanto di rispettiva competenza.

**Il Direttore Generale
Gaetano Gubitosa**

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE
(per le proposte che determinano un costo per l’AORN – VEDI ALLEGATO)

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

09/02/2023 12.28-20230004359

UOC PROVVEDIT.



U.O.C. Patologia Clinica
Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzello

ALLEGATO 1

REGIONE CAMPANIA

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"

*JD 32
Ae 2022
UOC Prospettiva
2 P.C. D'Andrea 22 G.V. & acquistare
per le modelli
me li Valzer - oppure
proseguire S.
D.P.
Alla c.a. del
Direttore Sanitario
Direttore UOC Provveditorato ed Economato
LL.SS.*

Oggetto: Lotto 31- delibera 185/19- Ditta Fujirebio Italia srl (contratto n. 46/29838) – comunicazione
dismissione prodotti e richiesta di attivazione procedura di gara- sollecito a nota prot. n. 209 del
03/01/2023

Premesso che con delibera n. del 11/05/2022 questa AORN ha prorogato sino al 30/04/2023 tutti i contratti di fornitura dedicati alla UOC scrivente ed inclusi nella delibera n.185/19 e di conseguenza anche quello in oggetto

Che con nota del 21/03/2022, trasmessa dallo scrivente alla attenzione della UOC Provveditorato con nota prot. n. 10510 del 31/03/2022 e sollecitata con nota prot. n. 209 del 03/01/2023, la Ditta Fujirebio Italia srl comunicava entro novembre 2022 la dismissione dei seguenti prodotti inclusi nella fornitura del lotto 31 (vedasi allegato):

Codice prodotto	Prodotto	Data dismissione
296851	Lumipulse G HBsAg quantitativo	Novembre 2022
292631	Lumipulse G Ca 125	Novembre 2022
292679	Lumipulse G C-peptide	Novembre 2022

E successivamente dei seguenti prodotti:

Codice prodotto	Prodotto	Data dismissione
233184	Lumipulse G PIVKA II	Maggio 2023
234068	Lumipulse G HE4	Aprile 2023

Che tutti questi prodotti, indispensabili per le esigenze diagnostiche di questa UOC, sono stati inclusi nel capitolato tecnico relativo al lotto PC 14 "Immunometria speciale" inviati dallo scrivente con nota prot. 2695 del 27/01/2023, procedura attualmente in fase di istruttoria,

Non essendo in itinere alcuna procedura centralizzata regionale includente tali prodotti, si chiede, nelle more dell'espletamento della procedura PC14, di procedere in urgenza alla acquisizione degli stessi con procedura autonoma su sistema analitico di Immunometria già attivo presso la UOC Patologia Clinica al fine di ottimizzare costi e tempistica di formazione del personale.

Caserta li, 09/02/2023

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
Dipartimento dei Servizi Sanitari
Direttore: Dott. Paolo D'Andrea
BL 1646

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
U.O.C. PATOLOGIA CLINICA
Dipartimento dei Servizi Sanitari
Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzello

Pomezia 21/03/2022

Spett.le

AORN SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO

Via Palasciano SNC

81100 CASERTA

C.A.: Dr. A. Petruziello

OGGETTO: COMUNICAZIONE DISMISSIONE DI ALCUNI PRODOTTI LINEA LUMIPULSE FUJIREEBIO:
RIF.: PROCEDURA APERTA PER L'AFFIDAMENTO TRIENNALE DELLA FORNITURA DI SISTEMI DIAGNOSTICI COMPLETI PER
L'U.O.C. DI PATOLOGIA CLINICA DELLA AORN "S.ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA GARA N. 7091617 –
DELIBERAZIONE NR. 185 DEL 13.3.2019 Gara 7091617 lotto 31 – Rif. Ns. protocollo n. 187/18 MM/rdv-in del 07/05/2018 e
successive offerte integrative.

Gentili Signori,

Questo avviso ha lo scopo di informarVi che la nostra Azienda, in seguito all'introduzione di nuove normative (tra cui IVDR 2017/746) è tenuta ad eliminare gradualmente nei prossimi mesi la produzione di alcuni dosaggi, calibratori e controlli della linea Lumipulse G.

Pertanto in riferimento alla fornitura citata in oggetto, Vi evidenziamo di seguito la calendarizzazione di dismissione relativa ad alcuni dei prodotti presenti nella predetta gara (**LOTTO 31**):

codice	Descrizione Prodotto	disponibile fino al	stato del prodotto successivamente alla data indicata
296851	Lumipulse G HBsAg-Quant Immunoreaction Cartridges	Novembre 2022 --	dismissione
233184	Lumipulse G PIVKA-II Immunoreaction Cartridges	Maggio 2023 --	passaggio a stato RUO
234068	Lumipulse G HE4 Immunoreaction Cartridges	Aprile 2023 --	dismissione
292631	Lumipulse G CA125-II Immunoreaction Cartridges	Novembre 2022 --	dismissione
offerta integrativa successiva :			
292879	Lumipulse G C-Peptide Immunoreaction Cartridges	Novembre 2022 --	dismissione

Elenco prodotti in gara che RIMARRANNO SEMPRE DISPONIBILI:

230312	Lumipulse G Total Tau Ag Immunoreaction Cartridges
230336	Lumipulse G β -Amyloid 1-42 Immunoreaction Cartridges
297902	Lumipulse G B.R.A.H.M.S PCT Immunoreaction Cartridges
234013	Lumipulse G 25-OH Vitamin D Cartridges

Siamo profondamente dispiaciuti e consapevoli degli inconvenienti che questa situazione andrà a causare. Speriamo che Lei comprenda la scelta della nostra azienda e ci auspiciamo di continuare a servirla con il nostro restante portfolio e con i saggi "best-in-class" che continueranno ad essere sviluppati in futuro.

Con i migliori saluti

FUJIREEBIO ITALIA SRL
 Il Legale Rappresentante
 Michele Marfori

07/02/2023 13.49-20230004067


**AORN
CASERTA**
ALLEGATO 2
REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

U.O.C. Patologia Clinica

Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzello

20.02.2022
 1° Di Nona Joe Projetto
 2° P.C. Di Nona Joe
 3° avv. Zecchino
 Il Direttore Sanitario

Alla c.a. del Direttore Sanitario
Direttore UOC Provveditorato
Direttore Dipartimento dei Servizi
LL.SS.

Oggetto: Richiesta di applicazione del quinto d'obbligo per le forniture lotti 10 e 31 ex delibera 185/19- Ditte Instrumentation Laboratory spa e Fujirebio Italia srl

Premesso che con delibera n. 185/2019 fu assegnato alla Ditta Instrumentation Laboratory spa la fornitura relativa al lotto 10 e alla Ditta Fujirebio la fornitura relativa al lotto 31

Che con delibera n. 374 del 11/05/2022 tutti i contratti inclusi nella delibera di cui sopra sono stati prorogati al 30/04/2023, incluso il contratto n.46/103563 che fa riferimento alla fornitura relativa al lotto di 10 di cui sopra ed il contratto 46/98523 che fa riferimento alla fornitura relativa al lotto 31 di cui sopra

Che allo stato attuale su entrambi i contratti summenzionati risulta impossibile emettere ordini per insufficiente budget e che da una disamina approfondita degli ordini emessi per il contratto n.46/103563 nel 2022, risultano emessi ordini per un totale di € 227.161,10 con un incremento rispetto all'ordinato 2021 di € 84.098,87

Che tale incremento è da imputarsi ad un imprevisto aumento di richieste provenienti dalle UU.OO. clinico-assistenziali di questa AORN, non prevedibile all'atto della formulazione dei fabbisogni, e così dettagliato:

Ditta	Cfz ordinate 2021	Cfz ordinate 2022	Incremento in cfz	Produttività 2021	Produttività 2022
Instrumentation Laboratory	259	293	+34	1.245.600	1.576.800

Si chiede, per non interrompere attività diagnostiche di primaria importanza, la concessione dell'applicazione del quinto d'obbligo per far fronte alle immediate esigenze, per tutte le forniture incluse nei lotti 10 e 31 della ex delibera 185/19.

Caserta, 07/02/2023

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
 Dipartimento dei Servizi Sanitari
 U.O.C. Diagnostica per Immagini
 Direttore: Dott. Paolo D'Andrea
 BL1646

A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
 U.O.C. PATOLOGIA CLINICA
 Dipartimento dei Servizi Sanitari
 Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzello

UOC Patologia Clinica - Dipartimento dei Servizi Sanitari
 AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
 Via Palasciano 81100 - Caserta - Tel. 0823/232764
 e-mail: patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it PEC: patologiaclinica.pec@ospedale.caserta.it

22/02/2023 12.17-2023005830



REGIONE CAMPANIA

ALLEGATO 3

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Al Direttore della UOC Patologia Clinica

Dott. Arnolfo Petruzzielo

e p.c.

Al Direttore Sanitario

Dott.ssa Angela Annecchiarico

Al Direttore del Dipartimento dei Servizi Sanitari

Dott. Paolo D’Andrea

LL.SS.

Oggetto: Nota Prot. gen. n. 4359/i del 09/02/2023 e nota prot. 4067/i del 07/02/2023 – Comunicazioni e richiesta

In riferimento alla nota in oggetto prot. 4359/i – autorizzata dall’Ill.mo Direttore Sanitario, che legge per conoscenza – concernente la “*dismissione dei prodotti*” di cui al Lotto 31, aggiudicato alla Fujirebio Italia S.r.l. ex Deliberazione del D.G. 185/2019, peraltro, già oggetto di rinnovo (cfr. *Deliberazione D.G. n. 374/2022*), si rappresenta quanto segue.

Poiché da un’attenta disamina della nota stessa emerge che la fornitura richiesta è inclusa nella citata Delibera n. 374/2022 e che le strumentazioni utilizzabili per gli esami sono state individuate dalla UOC Patologia Clinica in capo agli Operatori Economici pure esecutori di forniture ricomprese ex Deliberazione n. 374/2022 – già Deliberazione n. 185/2022, la durata della fornitura dei *tests* dovrà essere allineata a quella prevista per il godimento delle macchine (*recte: al 30/04/2023*).

Relativamente, invece, alla nota prot. 4067/i del 07/02/2023 – pure autorizzata dalla Direzione Sanitaria Aziendale – concernente la “*richiesta di applicazione del quinto d’obbligo*” sempre per le forniture di cui al lotto 31 ex deliberazione n. 185/2019, si chiede di confermare che l’eventuale “*ampliamento*” concerne i soli prodotti restanti, non dismessi dalla Fujirebio Italia S.r.l..

Cordialmente

UOC Provveditorato-Economo
Il Direttore /f.
Dott.ssa Teresa Capobianco

Riscontro a nota prot. n. 5830 del 22.02.2023

Da **patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it** <patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it>

A **provveditorato@ospedale.caserta.it** <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Data giovedì 23 febbraio 2023 - 09:29

Si invia in allegato quanto in oggetto.

ALLEGATO 4

Dr. Arnolfo Petruzziello

Direttore UOC Patologia Clinica

AORN S.Anna e S. Sebastiano

Via F. Palasciano- Caserta

0823 232764

Patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it

Riscontro a nota prot. 5830 del 22.02.2023_000062.pdf



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

U.O.C. Patologia Clinica
Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzielo

Alla c.a. del Direttore UOC Provveditorato
SEDE

Oggetto: Riscontro a nota prot. n. 5830 del 22/02/2023.

In riscontro alla nota in oggetto si prende atto che la fornitura dei test di seguito indicati sarà allineata a quella prevista per il godimento delle strumentazioni incluse nel provvedimento Del. n. 374/22 (già delibera 185/19) e si specificano i fabbisogni sino al 30/04/2023.

Descrizione Prodotto	Fabbisogno al 30/04/2023
HBsAg quantitativo	50 test
Ca125	250 test
He4	250 test
C-Peptide	250 test

Per quanto riguarda, invece, la richiesta di applicazione del Quinto d’Obbligo riferita alla fornitura Lotto 31 (ex del.185/19), si conferma che l’ampliamento debba riguardare tutti i prodotti restanti, non dismessi dalla Ditta Fujirebio Italia S.r.l.

Caserta, 23/02/2023

AORN Sant’Anna e San Sebastiano - Caserta
U.O.C. PATOLOGIA CLINICA
Dipartimento dei Servizi Sanitari
Direttore: Dott. Arnolfo Petruzzielo



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Spett.le Ditta

a mezzo pec

Oggetto: Procedura negoziata per la fornitura di test di Immunometria occorrenti alla UOC Patologia Clinica.

Al fine di soddisfare le esigenze diagnostiche assistenziali, quest’Azienda ha necessità di procedere all’approvvigionamento dei test in oggetto da effettuarsi tramite l’utilizzo del Sistema analitico di Immunometria già attivo presso la UOC Patologia Clinica.

Pertanto codesta Società è invitata a presentare offerta con la **massima urgenza** per il fabbisogno sotto indicato, determinato dal Direttore della UOC Patologia Clinica, con invito a praticare **una miglioria sulle proprie quotazioni**:

DESCRIZIONE PRODOTTO	FABBISOGNO
HBsAg quantitativo	50 test
Ca125	250 test
He4	250 test
C-Peptide	250 test

NOTA: il quantitativo dei consumabili, dei calibratori e dei controlli dovrà essere commisurato al quantitativo dei test richiestiVi.

L’offerta, inoltrata ad uno dei seguenti punti di contatto provveditorato@ospedalecasertapec.it o provveditorato@ospedale.caserta.it, dovrà contenere la scheda tecnica del prodotto offerto ed indicare i seguenti elementi:

- denominazione commerciale e codice del prodotto offerto;
- percentuale IVA da applicare sui prodotti offerti;
- prezzo di listino del produttore;
- percentuale di sconto applicata;
- prezzo finale offerto.

Il Responsabile Unico del presente procedimento è la Dott.ssa Teresa Capobianco, Direttore ff U.O.C. Provveditorato – Economato.



Di seguito si riportano le condizioni di fornitura:

Luogo di consegna: Farmacia AORN “S. ANNA E S. SEBASTIANO” Via G. La Pira, Caserta.

Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d’ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La Ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

Fatturazione:

Si comunica che l’Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l’allegato A del DM n.55/2013 e s.m.i, da indirizzare alla medesima Azienda e recanti le seguenti informazioni (come riportato sul sito: www.indicepa.gov.it):

Denominazione Ente:	Azienda Ospedaliera “Sant’Anna e San Sebastiano” di Caserta
Codice IPA:	aosa_061
Codice Univoco Ufficio:	551B2G
Nome dell’Ufficio:	FATTURAZIONE
Cod. fisc. del Servizio di F.E.:	02201130610
Partita Iva :	02201130610

Pagamento:

Il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell’AORN, dopo l’acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della U.O. di destinazione.

Ai sensi e per gli effetti dell’art. 3) della L. n. 136 del 2010 e s.m.i., il Fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell’art.3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell’atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento.

Con la presente, il Fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell’art. 3), comma 9 bis della Legge citata.

Controversie



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT’ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell’esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo, la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

Si precisa che con la presente richiesta questa Azienda non assume alcun impegno contrattuale e, di conseguenza, può procedere alla revoca della medesima in qualsiasi momento senza ulteriore comunicazione.

Restasi in attesa di urgente risposta, stante la necessità di garantire la continuità diagnostica.

U.O.C. Provveditorato - Economato

Il Direttore ff

Dott.ssa Teresa Capobianco

ELENCO DITTE

Medical Systems S.p.A. gare.medicalsystems@legalmail.it

Diasorin S.p.A. gestioneofferte.pec@legal.diasorin.it

Beckman Coulter Inc. gare@pec.beckman.it

Dasit Group S.p.A. dasit@pec.it

Oggetto: R: Procedura negoziata per la fornitura di test di immunometria occorrenti alla UOC
Patologia Clinica
Mittente: <patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it>
Data: 03/03/2023, 13:31
A: <provveditorato@ospedale.caserta.it>

ALLEGATO 6

Si esprime parere di conformità tecnica in relazione alle schede tecniche trasmesse.

Dr. Arnolfo Petruzziello
Direttore UOC Patologia Clinica
AORN S.Anna e S. Sebastiano
Via F. Palasciano- Caserta
0823 232764
Patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it

Da: provveditorato@ospedale.caserta.it <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Inviato: venerdì 3 marzo 2023 10:08

A: patologiaclinica.dir <patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it>

A: patologiaclinica.dir <patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it>

A: patologiaclinica.dir <patologiaclinica.dir@ospedale.caserta.it>

Oggetto: Procedura negoziata per la fornitura di test di immunometria occorrenti alla UOC Patologia Clinica

In riferimento alla procedura in oggetto, si trasmettono le schede tecniche della offerta trasmessa dalla sola Medical System S.p.A., ai fini della verifica di conformità tecnica di competenza.

Cordialmente

MAGLUMI® C-Peptide (CLIA)

USO

Il kit è un immunodosaggio in chemiluminescenza *in vitro* per la determinazione quantitativa del peptide C nel siero e nel plasma umano utilizzando l'analizzatore per immunodosaggi in chemiluminescenza completamente automatizzato della serie MAGLUMI (che comprende i modelli Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 e MAGLUMI X6) e il sistema integrato serie Biolumi (che comprende i modelli Biolumi CX8).

SINTESI E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il peptide di connessione, o peptide C, è un breve polipeptide di 31 amminoacidi che collega la catena A dell'insulina alla sua catena B nella molecola di proinsulina. Il peptide C è stato descritto per la prima volta nel 1967 in connessione con la scoperta del percorso di biosintesi dell'insulina¹. Esso facilita l'assemblaggio, la piegatura e il trattamento dell'insulina nel reticolo endoplasmatico. Quantità equimolari di peptide C e insulina vengono quindi immagazzinate nei granuli secretori delle cellule beta pancreatiche e alla fine entrambe vengono rilasciate nella circolazione portale. Inizialmente, l'unico interesse nel peptide C era come marcatore della secrezione di insulina ed è stato, in quanto tale, di grande valore nell'ulteriore comprensione della patofisiologia del diabete di tipo 1 e di tipo 2²⁻⁴.

La valutazione della produzione di peptide C endogeno nel diabete può essere utile nella classificazione del sottotipo di diabete. In un paziente con diabete a insorgenza giovanile, la produzione persistente di peptide C può riflettere il periodo di luna di miele di un paziente con diabete di tipo 1 ma anche un peptide C duraturo può essere una caratteristica di altri tipi di diabete, compreso il diabete di tipo 2, nel quale i livelli sono tipicamente elevati. Esistono numerose prove che il peptide C possa essere utilizzato per differenziare la classificazione del diabete di tipo 1 e del diabete di tipo 2. È altresì stato suggerito che il peptide C, come misura della funzione delle cellule beta, possa predire la necessità di un trattamento insulinico nel diabete di tipo 2⁵. Nella pratica, ciò non viene utilizzato di routine, e la decisione su protocolli di trattamento viene effettuata su basi cliniche, sul profilo del glucosio plasmatico e sui risultati dell'emoglobina glicata. Tuttavia, la risposta del peptide C al glucagone può essere utilizzata per valutare la funzione delle cellule beta nel trapianto di cellule pancreatiche/insulari.

La misurazione del peptide C può aiutare nella determinazione della quantità di insulina naturale prodotta da una persona, in quanto il peptide C viene secreto in quantità equimolari all'insulina. I livelli di peptide C vengono misurati invece dei livelli di insulina poiché il peptide C può valutare la secrezione di insulina propria di una persona anche se la stessa riceve iniezioni di insulina, e perché il fegato metabolizza una grande e variabile quantità di insulina secreta nella vena porta ma non metabolizza il peptide C, a significare che il peptide C nel sangue può essere una misura migliore della secrezione dell'insulina portale rispetto all'insulina in sé^{7,8}. Livelli molto bassi di peptide C confermano il diabete di tipo 1 e la dipendenza da insulina e sono associati a un'elevata variabilità del glucosio, l'iperglicemia e aumentate complicazioni. Il test può essere meno utile in prossimità della diagnosi, in particolare nel caso in cui un paziente sia sovrappeso e resistente all'insulina, poiché i livelli in prossimità della diagnosi nel diabete di tipo 1 possono essere elevati e sovrapporsi a quelli osservati nel diabete di tipo 2⁹.

PRINCIPIO DEL TEST

Il dosaggio Peptide C è un immunodosaggio in chemiluminescenza di tipo "sandwich".

Il campione (o calibratore/controllo, se applicabile), le nanosfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-peptide C, e l'anticorpo monoclonale anti-peptide C marcato con ABEI sono mescolati accuratamente e incubati, formando un sandwich di immunocompleSSI. Dopo la sedimentazione in un campo magnetico, il surnatante viene decantato e quindi viene eseguito un ciclo di lavaggio. Successivamente viene aggiunto lo Starter 1+2 per provocare l'avvio di una reazione chemiluminescente. Il segnale luminoso viene misurato da un fotomoltiplicatore come unità di luce relativa (RLU), la quale è proporzionale alla concentrazione di peptide C presente nel campione (o calibratore/controllo, se applicabile).

COMPONENTI DEL KIT

Materiale fornito

Componenti	Contenuto	100 test (REF:130205001M)	50 test (REF:130605001M)
Microsfere magnetiche	Microsfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-peptide C, contenenti BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,5 ml	2,0 ml
Calibratore basso	antigene del peptide C, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,5 ml	2,0 ml
Calibratore alto	antigene del peptide C, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,5 ml	2,0 ml
Marcato ABEI	anticorpo monoclonale anti-peptide C marcato con ABEI, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	7,5 ml	4,0 ml
Controllo Qualità Interno	antigene del peptide C, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,0 ml	2,0 ml

Tutti i reagenti sono forniti pronti all'uso.

Accessori richiesti ma non in dotazione

Serie MAGLUMI e Biolumi:

Reaction Module	REF:630003
Starter 1+2	REF:130299004M, 130299027M
Wash Concentrate	REF:130299005M
Light Check	REF:130299006M
Reaction Cup	REF:130105000101

Ordinare gli accessori da Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o dai nostri rappresentanti autorizzati.

CALIBRAZIONE

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato rispetto al 1° reagente di riferimento internazionale dell'OMS 84/510.

Il test dei calibratori specifici del dosaggio consente ai valori RLU di regolare la curva master assegnata. I risultati sono determinati per mezzo di una curva di calibrazione generata specificatamente dallo strumento da una ricalibrazione su 2 punti e una curva master (10 calibrazioni) viene fornita per mezzo dell'identificazione a radio frequenza (RFID) CHIP del reagente.

Si consiglia la ricalibrazione in caso si verifichi una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- A ogni scambio di lotto (Reagente o Starter 1+2).

- Ogni settimana e/o ogni volta che viene utilizzato un nuovo kit reagente (consigliato).
- Dopo la riparazione dello strumento.
- In caso i risultati del controllo non rientrino nell'intervallo previsto.

CONTROLLO QUALITÀ

Seguire le normative governative o i requisiti di accreditamento per la frequenza dei controlli qualità.

Il controllo qualità interno è applicabile esclusivamente ai sistemi MAGLUMI e Biolumi. Per le istruzioni per l'uso e i valori obiettivo, fare riferimento alle **Informazioni sul controllo qualità di Peptide C (CLIA)**. L'utente deve valutare i risultati sulla base dei propri standard e delle proprie conoscenze.

Per dettagli sull'immissione di valori di controllo qualità, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Per monitorare le prestazioni del sistema e le tendenze dei grafici, sono necessari materiali di controllo qualità disponibili in commercio. Trattare tutti i campioni di controllo qualità con le stesse misure preventive applicabili ai campioni paziente. Un livello di prestazione soddisfacente si raggiunge quando i valori di analisi ottenuti rientrano nell'Intervallo di controllo accettabile per il sistema o nel proprio intervallo, secondo quanto determinato da un adeguato schema di controllo qualità del laboratorio interno. In caso i risultati del controllo qualità non rientrino nei Valori previsti o nei valori stabiliti dal laboratorio, non riportare i risultati. In questo caso, intraprendere le azioni seguenti:

- Verificare che i materiali non siano scaduti.
- Verificare che la manutenzione necessaria sia eseguita.
- Verificare che il dosaggio sia eseguito in conformità con le istruzioni per l'uso.
- Eseguire nuovamente il dosaggio con nuovi campioni di controllo qualità.
- Se necessario, contattare il proprio fornitore di assistenza tecnica o i distributori locali per assistenza.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

- Materiale del campione: possono essere utilizzati siero e plasma (compreso siero raccolto nelle provette di separazione del siero). Gli anticoagulanti EDTA-2K ed eparina sodica sono stati testati e possono essere utilizzati con il presente dosaggio. Altre tipologie di provette per il prelievo ematico non sono state verificate. Raccogliere il sangue in ambiente asettico seguendo le precauzioni universali per la venipuntura.
- Accertarsi che si sia verificata la coagulazione completa nei campioni di siero prima di centrifugare. Alcuni campioni, specialmente quelli provenienti da pazienti trattati con anticoagulanti o sottoposti a terapia trombolitica possono presentare un aumento del tempo di coagulazione.
- Se il campione di siero viene centrifugato prima della formazione completa del coagulo, la presenza di fibrina potrebbe causare risultati errati. Il siero e il plasma devono essere privi di fibrina e di altre sostanze particellari.
- Non utilizzare campioni emolizzati o grossolanamente lipemici, nonché campioni contenenti sostanze particellari o mostranti una ovvia contaminazione micobica. Per risultati ottimali, ispezionare tutti i campioni per verificare l'eventuale presenza di bolle e rimuoverle prima di procedere all'analisi.
- Evitare cicli ripetuti di congelamento e scongelamento. Il campione può essere congelato e scongelato solo due volte. I campioni conservati devono essere accuratamente mescolati prima dell'uso (Vortex). I campioni congelati devono essere mescolati ACCURATAMENTE dopo lo scongelamento agitandoli al Vortex a BASSA velocità. In caso di dubbi, chiedere ulteriori dettagli al Rappresentante locale SNIBE.
- I campioni centrifugati che presentano uno strato lipidico in superficie devono essere trasferiti nella cuvetta di reazione o in una provetta secondaria. È necessario prestare attenzione a trasferire solo i campioni trasparenti senza materiale lipidico.
- Tutti i campioni (campioni paziente o di controllo) devono essere sottoposti ad analisi entro 3 ore dal posizionamento sul sistemi MAGLUMI e Biolumi. Fare riferimento all'assistenza SNIBE per ulteriori dettagli sulle modalità di conservazione dei campioni a bordo.
- I campioni rimossi dal gel separatore, dai globuli rossi o dai coaguli possono essere conservati fino a un massimo di 6 ore a una temperatura di 2-8°C e conservati congelati (fino a 30 giorni) a una temperatura pari o inferiore a -20°C.
- Prima di spedire i campioni, si consiglia di separarli dal separatore di siero, dai globuli rossi o dai coaguli. Durante la spedizione, i campioni devono essere confezionati ed etichettati in conformità con le normative statali, federali e internazionali vigenti in materia di trasporto di campioni clinici e di sostanze infettive. I campioni devono essere spediti congelati.
- Il volume di campione richiesto per una singola determinazione di peptide C è di 20 µl.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER GLI UTILIZZATORI

IVD

- Per uso diagnostico *In Vitro*.
- Seguire rigorosamente le istruzioni fornite nel foglietto illustrativo. Non è possibile garantire l'affidabilità dei risultati del dosaggio in caso di deviazione dalle istruzioni contenute nel presente foglietto illustrativo.

Precauzioni di sicurezza

- **ATTENZIONE:** il presente prodotto prevede la manipolazione di campioni di derivazione umana. Tutti i materiali di derivazione umana devono essere considerati potenzialmente infettivi e manipolati in conformità con la normativa 29 CFR 1910,1030 in materia di esposizione professionale ad agenti patogeni a trasmissione ematica. Deve essere utilizzato il livello 2 di biosicurezza o altre pratiche di biosicurezza adeguate per i materiali che contengono o che si sospetta contengano agenti infettivi.
- Tutti i campioni, i reagenti biologici e i materiali utilizzati nel dosaggio devono essere considerati a potenziale rischio biologico. Essi devono essere smaltiti in conformità con le pratiche impiegate per i rifiuti infetti presso il proprio istituto.
- Questo prodotto contiene Azoturo di sodio. Smaltire i contenuti e i contenitori in conformità con tutte le normative locali, regionali e nazionali.
- Fare riferimento alle schede dei dati di sicurezza disponibili su richiesta.

Precauzioni nella manipolazione

- Non utilizzare kit di reagenti oltre la data di scadenza.
- Non interscambiare i componenti del reagente da reagenti o lotti differenti.
- Prima di caricare il kit di reagente sul sistema per la prima volta, lo stesso deve essere mescolato per sospendere nuovamente quelle nanosfere magnetiche che si sono sedimentate durante la spedizione.
- Per le istruzioni di miscelazione delle nanosfere magnetiche, consultare la sezione *Preparazione del reagente* del presente foglietto illustrativo.
- Per evitare la contaminazione, indossare guanti puliti durante la manipolazione di reagenti e campioni.
- Nel tempo, i liquidi residui possono seccarsi sulla superficie del setto. Questi sali essiccati non causeranno interferenze con i risultati del dosaggio.
- Per precauzioni dettagliate per le operazioni sul presente sistema, fare riferimento alle informazioni del servizio di assistenza SNIBE.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Sigillato: conservato a una temperatura di 2-8°C fino alla data di scadenza.
- Aperto a una temperatura di 2-8°C: la stabilità minima è di 4 settimane.
- Caricato: la stabilità minima è di 4 settimane.
- Per garantire le prestazioni ottimali, si consiglia di riporre i kit aperti in frigorifero dopo il termine dei test infragliorinalieri. È comunque possibile continuare a usare i kit oltre il periodo di apertura o di caricamento se i controlli rientrano negli intervalli previsti.
- Conservare in posizione verticale per favorire la successiva corretta nuova sospensione delle nanosfere magnetiche.
- Tenere Al Riparo Dalla Luce Solare.

PROCEDURA DEL TEST

Preparazione del reagente

- La nuova sospensione delle nanosfere magnetiche avviene automaticamente una volta caricato correttamente il kit; prima dell'uso, accertarsi che le nanosfere magnetiche siano sospese di nuovo completamente in modo omogeneo.

- Per garantire una prestazione corretta del test, è necessario seguire rigorosamente alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore. Ogni parametro del test è identificato mediante un CHIP RFID posto sul Reagente. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore .

DILUIZIONE

La diluizione del campione mediante analizzatore non è disponibile con questo kit di reagente.

I campioni aventi concentrazioni superiori all'intervallo di misurazione possono essere diluiti manualmente. Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione. Scegliere i diluenti utilizzabili oppure chiedere consiglio a SNIBE prima di una diluizione manuale.

Effetto gancio ad alta dose

Non è stato osservato nessun effetto gancio ad alte dosi per concentrazioni di peptide C fino a 200 ng/ml.

LIMITAZIONI

- Per ottenere risultati affidabili, è necessario un funzionamento abile e una rigorosa attinenza alle istruzioni. Per ottenere risultati validi è necessario seguire le istruzioni procedurali e prestare la massima attenzione durante l'operazione. Eventuali modifiche alla procedura rischiano di alterare i risultati.
- Per i dosaggi che impiegano anticorpi, prendere sempre in considerazione la possibilità di interferenza da parte di anticorpi eterofili esistenti nel campione paziente. I pazienti che sono stati regolarmente esposti ad animali o che sono stati sottoposti a immunoterapia possono contenere anticorpi umani anti-topo (HAMA), i quali possono comportare valori falsamente elevati o diminuiti. Inoltre, nei campioni paziente possono essere presenti anche anticorpi eterofili come gli anticorpi umani anti-capra. Ulteriori informazioni cliniche o diagnostiche possono essere necessarie per determinare lo stato del paziente.
- I pazienti affetti da disfunzioni renali mostrano valori elevati di peptide C.
- L'assunzione di cibo o la terapia con farmaci che stimolano le cellule β (per es., i corticosteroidi) aumentano la secrezione di peptide C.
- Il digiuno, nonché le sostanze che inibiscono le cellule β , quali l'insulina o i farmaci α -simpaticomimetici, diminuiscono i livelli di peptide C. I pazienti con malattia di Addison non trattata mostrano concentrazioni di peptide C subnormali.
- Per scopi diagnostici, i risultati devono essere valutati e verificati in congiunzione con l'anamnesi medica del paziente, esami clinici e altri risultati.

RISULTATI

Calcolo dei risultati

L'analizzatore calcola automaticamente la concentrazione di peptide C in ogni campione per mezzo di una curva di calibrazione generata da una ricalibrazione su 2 punti. I risultati sono espressi in ng/ml. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Interpretazione dei risultati

Gli intervalli previsti per il dosaggio del peptide C sono stati ottenuti testando 154 soggetti apparentemente sani in Cina, e hanno prodotto il seguente valore previsto:

0,929–3,73 ng/ml (a digiuno) (2,5°-97,5° percentile)

I risultati possono differire tra i laboratori a causa di variazioni nella popolazione e nel metodo utilizzato. Si raccomanda che ciascun laboratorio stabilisca i propri intervalli previsti.

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

Precisione

La precisione per il dosaggio Peptide C è stata determinata secondo quanto descritto in CLSI EP5-A2.3 siero pool umano e 2 controlli contenenti diverse concentrazioni di analiti sono stati dosati a gruppi di due in due test indipendenti al giorno per un totale di 20 giorni di analisi. I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Campione	Media (ng/ml) (N=80)	Intra-test		Inter-test		Totale	
		SD (ng/ml)	%CV	SD (ng/ml)	%CV	SD (ng/ml)	%CV
Siero pool 1	0,312	0,023	7,37	0,018	5,77	0,029	9,29
Siero pool 2	4,153	0,156	3,76	0,224	5,39	0,273	6,57
Siero pool 3	15,358	0,349	2,27	0,606	3,95	0,699	4,55
Controllo 1	3,331	0,141	4,23	0,178	5,34	0,227	6,81
Controllo 2	9,284	0,286	3,08	0,290	3,12	0,408	4,39

Limite del bianco (LoB)

Il LoB per il dosaggio Peptide C è di 0,01 ng/ml.

Limite di rivelabilità (LoD)

Il LoD per il dosaggio Peptide C è di 0,02 ng/ml.

Intervallo di misurazione

0,01-20 ng/ml (definito come il limite del bianco e il limite di rilevamento superiore della curva master). I valori inferiori al limite del bianco sono riportati come < 0,01 ng/ml. I valori al di sopra del limite di rilevamento superiore sono riportati come > 20 ng/ml.

Linearità

Il dosaggio è lineare tra 0,02 ng/ml e 20 ng/ml. Nove livelli di campioni equamente distribuiti sono preparati mescolando un campione di siero contenente peptide C a 22 ng/ml con un campione di siero con deplezione di peptide C (0,0 ng/ml). Il recupero medio del campione è variato da 90% a 110%.

Confronto tra metodi

Sono stati testati un totale di 100 campioni clinici nell'intervallo tra 0,02 e 18,52 ng/ml mediante il dosaggio Peptide C (y) e un immunodosaggio disponibile in commercio (x). I dati derivanti dalle risultanti regressioni lineari sono riepilogati come: $y = 0,964x + 0,067$, $r^2 = 0,986$.

Specificità analitica

La specificità del dosaggio è stata ottenuta aggiungendo insulina (2000 μ IU/ml), e ormone della crescita umano (20,0 μ g/ml), ai campioni di siero alle concentrazioni indicate. Non è stata trovata alcuna interferenza.

Interferenza endogena

Le sostanze fino alle seguenti concentrazioni massime non interferiscono con il dosaggio:

- Bilirubina 50 mg/dl

• Trigliceridi	300 mg/dl
• Emoglobina	2000 mg/dl
• Proteine totali	12 g/dl

Riferimenti

- Steiner D.F.; Cunningham D.; Spigelman L.; Aten B. (1967). "Insulin Biosynthesis: Evidence for a Precursor". *Science*. 157 (3789): 697–700.
- Fiedler H. Fundamentals in Laboratory Medicine: Diabetes mellitus and Metabolic Syndrom. Brochure Roche Diagnostics 2001; English Cat. No. 1951777, German Best.-Nr. 1951769.
- Törn C. C-peptide and Autoimmune Markers in Diabetes. *Clin Lab* 2003;49:1-10.
- Meier CH, Ladewig A, Keller U, et al. Clinical Value of the C-Peptide Measurement. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86(34):1289-1295.
- Hohberg, C., Pfutzner, A., Forst, T., et al. Successful switch from insulin therapy to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes patients with residual betacell function: results from the PioSwitch study. *Diabetes Obes. Metab.* 11, 464–471 (2009).
- Thomas L. Chapter 3.7: Insulin, C-peptide, proinsulin. In: Thomas L (ed.) *Clinical Laboratory Diagnostics*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:149-155, deutsche Auflage 1998:152-158.
- Clark PM (1999). "Assays for insulin, proinsulin and C-peptide". *Ann Clin Biochem*. 36: 541–564.
- Shapiro ET, Tillil H, Rubenstein AH, Polonsky KS (Nov 1988). "Peripheral insulin parallels changes in insulin secretion more closely than C-peptide after bolus intravenous glucose administration". *J Clin Endocrinol Metab*. 67 (5): 1094–9.
- Shapiro ET, Tillil H, Rubenstein AH, Polonsky KS (Nov 1988). "Peripheral insulin parallels changes in insulin secretion more closely than C-peptide after bolus intravenous glucose administration". *J Clin Endocrinol Metab*. 67 (5): 1094–9.

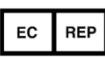


Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China

Tel: +86-755-21536601

Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Tel: +49-40-2513175

Fax: +49-40-255726

SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI

	Consultare le istruzioni per l'uso		Produttore
	Limite di temperatura (Conservare a 2-8 °C)		Data di scadenza
	Contiene quantità sufficiente per		Conservare al riparo dalla luce del sole
	Lato in alto		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Componenti del kit
	Numero di catalogo		Codice lotto

MAGLUMI® CA 125 (CLIA)

USO

Il kit è un immunodosaggio in chemiluminescenza *in vitro* per la determinazione quantitativa dell'antigene del cancro 125 nel siero umano utilizzando l'analizzatore per immunodosaggi in chemiluminescenza completamente automatizzato della serie MAGLUMI (che comprende i modelli Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 e MAGLUMI X6) e il sistema integrato serie Biolumi (che comprende i modelli Biolumi CX8).

SINTESI E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il CA 125 (antigene del cancro 125, antigene del carcinoma 125, o antigene carboidratico 125) conosciuto anche come mucina 16 o MUC16 è una proteina che negli esseri umani viene codificata dal gene MUC16¹⁻². MUC16 è un membro delle glicoproteine della famiglia delle mucine. La mucina 16 è una mucina membrana associata che possiede un singolo dominio transmembrana. Una proprietà esclusiva di MUC16 è la sua grande dimensione. MUC16 è più del doppio rispetto a MUC1 e MUC4 e contiene circa 22000 amminoacidi, rendendola la più grande mucina membrana associata³⁻⁵.

MUC16 è composta da tre domini differenti: un dominio N-terminale, una regione centrale di ripetizione tandem e un dominio carbossi-terminale. I domini N-terminale e di ripetizione tandem sono interamente extracellulari e altamente O-glicosilati. In particolare, il dominio N-terminale è costituito da 12070 amminoacidi ricchi di residui di serina/treonina ed è stato riportato contenere la maggior parte di O-glicosilazione nota essere presente in CA 125. La struttura della proteina MUC16 è costituita da una regione di ripetizione tandem, la quale presenta oltre 60 domini di ripetizione con 156 amminoacidi ciascuno. Anche se non sono tutte simili singolarmente, la maggior parte delle unità di ripetizione che, come qualsiasi mucina, sono ricche di residui di serina, treonina e prolina, ricorre più di una volta all'interno di una sequenza. Nel dominio di ripetizione tandem di MUC16 è presente altresì una piccola regione ad anello di cisteina, sulla quale si ritiene siano presenti gli epitopi per gli anticorpi anti-CA 125 noti⁶⁻⁷.

Il CA 125 è il biomarcatore utilizzato con maggiore frequenza per il rilevamento del cancro ovarico. Le società mediche, comprese l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (Congresso americano degli specialisti in ostetricia e ginecologia) raccomandano alle donne con rischio medio di sviluppare un cancro ovarico di sottopersi a regolari screening del CA 125 o ad altri screening per questo tipo di tumore. I motivi comprendono prove che i risultati ambigui degli esami hanno maggiori probabilità di portare a ulteriori cure invasive, dannose e non necessarie di quanto non siano in grado di rilevare il cancro ovarico nelle donne che presentano un rischio medio di svilupparlo⁸⁻⁹. Circa il 90% delle donne con cancro ovarico avanzato presenta elevati livelli di CA 125 nel siero di sangue, rendendo il CA 125 uno strumento utile per il rilevamento del cancro ovarico dopo l'insorgenza dei sintomi¹⁰. Il monitoraggio dei livelli sierici nel sangue di CA 125 è altresì utile per la determinazione della risposta del cancro ovarico al trattamento (con la durata della sopravvivenza libera da malattia correlata al tasso di caduta di CA 125) e per la previsione della prognosi di un paziente dopo il trattamento. Questo perché la persistenza di livelli elevati di CA 125 durante la terapia è associata a scarsi tassi di sopravvivenza nei pazienti. Inoltre, un aumento dei livelli di CA 125 negli individui in remissione è un forte preditore di recidiva del cancro ovarico¹¹⁻¹³.

PRINCIPIO DEL TEST

Il dosaggio CA 125 è un immunodosaggio in chemiluminescenza di tipo "sandwich".

Il campione (o calibratore/controllo, se applicabile), il tampone, le nanosfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-CA 125, e l'anticorpo monoclonale anti-CA 125 marcato con ABEI sono mescolati accuratamente e incubati, formando un sandwich di immunocompleSSI. Dopo la sedimentazione in un campo magnetico, il surnatante viene decantato e quindi viene eseguito un ciclo di lavaggio. Successivamente viene aggiunto lo Starter 1+2 per provocare l'avvio di una reazione chemiluminescente. Il segnale luminoso viene misurato da un fotomoltiplicatore come unità di luce relativa (RLU), la quale è proporzionale alla concentrazione di CA 125 presente nel campione (o calibratore/controllo, se applicabile).

COMPONENTI DEL KIT

Materiale fornito

Componenti	Contenuto	100 test (REF:130201009M)	50 test (REF:130601009M)
Nanosfere magnetiche	Nanosfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-CA 125, contenenti BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,5 ml	2,0 ml
Calibratore basso	Antigene di CA 125, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	3,0 ml	2,0 ml
Calibratore alto	Antigene di CA 125, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	3,0 ml	2,0 ml
Tampone	contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	6,5 ml	4,5 ml
Marcato ABEI	anticorpo monoclonale anti-CA 125 marcato con ABEI, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	6,5 ml	4,5 ml
Diluente	contenente siero bovino, NaN ₃ (< 0,1%).	25,0 ml	15,0 ml
Controllo Qualità Interno	antigene di CA 125, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,0 ml	2,0 ml

Tutti i reagenti sono forniti pronti all'uso.

Accessori richiesti ma non in dotazione

Serie MAGLUMI e Biolumi:

Reaction Module	REF:630003
Starter 1+2	REF:130299004M, 130299027M
Wash Concentrate	REF:130299005M
Light Check	REF:130299006M
Reaction Cup	REF:130105000101

Ordinare gli accessori da Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o dai nostri rappresentanti autorizzati.

CALIBRAZIONE

Tracciabilità: questo metodo è stato tracciabile rispetto alla sostanza di riferimento interno SNIBE.

Il test dei calibratori specifici del dosaggio consente ai valori RLU di regolare la curva master assegnata. I risultati sono determinati per mezzo di una curva di calibrazione generata specificatamente dallo strumento da una ricalibrazione su 2 punti e una curva master (10 calibrazioni) viene fornita per mezzo dell'identificazione a radio frequenza (RFID) CHIP del reagente.

Si consiglia la ricalibrazione in caso si verifichi una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- A ogni cambio di lotto (Reagente o Starter 1+2).

- Ogni settimana e/o ogni volta che viene utilizzato un nuovo kit reagente (consigliato).
- Dopo la riparazione dello strumento.
- In caso i controlli non rientrino nell'intervallo previsto.

CONTROLLO QUALITÀ

Seguire le normative governative o i requisiti di accreditamento per la frequenza dei controlli qualità.

Il controllo qualità interno è applicabile esclusivamente ai sistemi MAGLUMI e Biolumi. Per le istruzioni per l'uso e i valori obiettivo, fare riferimento alle **Informazioni sul controllo qualità del CA 125 (CLIA)**. L'utente deve valutare i risultati sulla base dei propri standard e delle proprie conoscenze.

Per informazioni dettagliate sull'immissione di valori di controllo qualità, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Per monitorare le prestazioni del sistema e le tendenze dei grafici, sono necessari materiali di controllo qualità disponibili in commercio. Trattare tutti i campioni di controllo qualità come se fossero campioni paziente. Un livello di prestazione soddisfacente si raggiunge quando i valori di analisi ottenuti rientrano nell'Intervallo di controllo accettabile per il sistema o nel proprio intervallo, secondo quanto determinato da un adeguato schema di controllo qualità del laboratorio interno. In caso i risultati del controllo qualità non rientrino nei Valori previsti o nei valori stabiliti dal laboratorio, non riportare i risultati. Intraprendere le seguenti azioni:

- Verificare che i materiali non siano scaduti.
- Verificare che la manutenzione necessaria sia stata eseguita.
- Verificare che il dosaggio sia stato eseguito in conformità con le istruzioni per l'uso.
- Eseguire nuovamente il dosaggio con nuovi campioni di controllo qualità.
- Se necessario, contattare il proprio fornitore di assistenza tecnica o i distributori locali per assistenza.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

- Utilizzare provette di campionamento standard o provette contenenti gel di separazione. Raccogliere il sangue in ambiente asettico seguendo le precauzioni universali per la venipuntura.
- Accertarsi che si sia verificata la formazione completa del coagulo nei campioni prima di centrifugare. Alcuni campioni, specialmente quelli provenienti da pazienti trattati con anticoagulanti o sottoposti a terapia trombolitica possono presentare un aumento del tempo di coagulazione.
- Se il campione viene centrifugato prima della formazione completa del coagulo, la presenza di fibrina potrebbe causare risultati errati. I campioni devono essere privi di fibrina e di altri materiali particellari.
- Non utilizzare campioni emolizzati o grossolanamente lipemici, nonché campioni contenenti sostanze particellari o mostranti una ovvia contaminazione microbica. Per risultati ottimali, ispezionare tutti i campioni per verificare l'eventuale presenza di bolle e rimuoverle prima di procedere all'analisi.
- Evitare cicli ripetuti di congelamento e scongelamento. Il campione di siero può essere congelato e scongelato solo due volte. I campioni conservati devono essere accuratamente mescolati prima dell'uso (Vortex). I campioni congelati devono essere mescolati ACCURATAMENTE dopo lo scongelamento agitandoli al Vortex a BASSA velocità. In caso di dubbi, chiedere ulteriori dettagli al Rappresentante locale SNIBE.
- I campioni centrifugati che presentano uno strato lipidico in superficie devono essere trasferiti nella cuvetta di reazione o in una provetta secondaria. È necessario prestare attenzione a trasferire solo i campioni trasparenti senza materiale lipidico.
- Tutti i campioni (campioni paziente o di controllo) devono essere sottoposti ad analisi entro 3 ore dal posizionamento sul sistemi MAGLUMI e Biolumi. Fare riferimento all'assistenza SNIBE per ulteriori dettagli sulle modalità di conservazione dei campioni a bordo.
- I campioni rimossi dal separatore, dalle cellule o dai coaguli possono essere conservati fino a un massimo di 5 giorni a una temperatura di 2-8°C e conservati congelati fino a 3 mesi a una temperatura pari o inferiore a -20°C.
- Prima di spedire i campioni, si consiglia di rimuoverli dal separatore di siero, dai globuli rossi o dai coaguli. Durante la spedizione, i campioni devono essere confezionati ed etichettati in conformità con le normative statali, federali e internazionali vigenti in materia di trasporto di campioni clinici e di sostanze infettive. I campioni devono essere spediti congelati.
- Il volume di campione richiesto per una singola determinazione di CA 125 è di 80 µl.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER GLI UTILIZZATORI

IVD

- Per uso diagnostico *In Vitro*.
- Seguire attentamente ciò che è indicato nel foglietto illustrativo. Non è possibile garantire l'affidabilità dei risultati del dosaggio in caso di deviazione dalle istruzioni contenute nel presente foglietto illustrativo.

Precauzioni di sicurezza

- **ATTENZIONE:** il presente prodotto richiede la manipolazione di campioni umani. Si raccomanda che tutti i materiali di origine umana siano considerati potenzialmente infettivi e siano manipolati in conformità con la normativa 29 CFR 1910.1030 in materia di esposizione professionale ad agenti patogeni a trasmissione ematica. Deve essere utilizzato il livello 2 di biosicurezza o altre pratiche di biosicurezza adeguate per i materiali che contengono o che si sospetta contengano agenti infettivi.
- Tutti i campioni, i reagenti biologici e i materiali utilizzati nel dosaggio devono essere considerati potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi. Essi devono pertanto essere smaltiti in conformità con le pratiche del proprio istituto. Gettare tutti i materiali in modo sicuro e accettabile e in conformità con i requisiti normativi vigenti.
- Questo prodotto contiene Azoturo di sodio. Lo smaltimento dei contenuti e dei contenitori deve essere conforme a tutte le normative locali, regionali e nazionali.
- Fare riferimento alle schede dei dati di sicurezza disponibili su richiesta.

Precauzioni nella manipolazione

- Non utilizzare kit di reagenti oltre la data di scadenza.
- Non interscambiare i componenti del reagente da reagenti o lotti differenti.
- Prima di caricare il kit di reagente sul sistema per la prima volta, lo stesso deve essere mescolato per sospendere nuovamente quelle nanosfere magnetiche che si sono sedimentate durante la spedizione.
- Per le istruzioni di miscelazione delle nanosfere magnetiche, consultare la sezione Preparazione del reagente del presente foglietto illustrativo.
- Per evitare la contaminazione, indossare guanti puliti durante la manipolazione di reagenti e campioni.
- Nel tempo, i liquidi residui possono seccarsi sulla superficie del setto. Questi sali essiccati non causeranno interferenze con i risultati del dosaggio.
- Per una discussione dettagliata relativamente alle precauzioni da utilizzare durante la manipolazione del kit, fare riferimento al servizio di assistenza SNIBE.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Sigillato: conservato a una temperatura di 2-8°C fino alla data di scadenza.
- Aperto a una temperatura di 2-8°C: la stabilità minima è di 4 settimane.
- Caricato: la stabilità minima è di 4 settimane.
- Per garantire le prestazioni ottimali, si consiglia di riporre i kit aperti in frigorifero dopo il termine dei test infragiornalieri. È comunque possibile continuare a usare i kit oltre il periodo di apertura o di caricamento se i controlli rientrano negli intervalli previsti.
- Conservare in posizione verticale per favorire la successiva corretta nuova sospensione delle nanosfere magnetiche.
- Tenere Al Riparo Dalla Luce Solare.

PROCEDURA DEL TEST

Preparazione del reagente

- La nuova sospensione delle nanosfere magnetiche avviene automaticamente una volta caricato correttamente il kit; prima dell'uso, accertarsi che le nanosfere magnetiche siano sospese di nuovo completamente in modo omogeneo.
- Per garantire una prestazione corretta del test, è necessario seguire rigorosamente alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Ogni parametro del test è identificato mediante un CHIP RFID posto sul Reagente. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

DILUIZIONE

I campioni aventi concentrazioni superiori all'intervallo di misurazione possono essere diluiti. Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione. Dopo la diluizione mediante gli analizzatori, il software dell'analizzatore tiene automaticamente conto della diluizione durante il calcolo della concentrazione del campione.

La diluizione automatica del campione è disponibile una volta impostata la diluizione nel software utente dell' chemiluminescenza completamente automatizzato della serie MAGLUMI e Biolumi. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Effetto gancio ad alta dose

Non è stato osservato nessun effetto gancio ad alte dosi per concentrazioni di CA 125 fino a 5000 U/ml.

LIMITAZIONI

- Per ottenere risultati affidabili, è necessaria una tecnica abile e una rigorosa attinenza alle istruzioni.
- La contaminazione batterica o l'inattivazione termica dei campioni possono compromettere i risultati del test.
- Un risultato rientrante nell'intervallo previsto non esclude la presenza della malattia e deve essere interpretato assieme con il quadro clinico del paziente ed altre procedure diagnostiche.
- La diagnosi della malattia non deve essere basata sul risultato di un singolo test, ma deve essere determinata in congiunzione con gli altri risultati clinici associati a un parere medico.
- Qualsiasi decisione terapeutica deve altresì essere presa caso per caso.
- I campioni paziente contenenti anticorpi umani anti-topo (HAMA) possono dare valori falsamente aumentati o diminuiti. Sebbene siano aggiunti agenti HAMA-neutralizzanti, concentrazioni estremamente elevate di HAMA nel siero possono occasionalmente influenzare i risultati.

RISULTATI

Calcolo dei risultati

L'analizzatore calcola automaticamente la concentrazione di CA 125 in ogni campione per mezzo di una curva di calibrazione generata da una ricalibrazione su 2 punti. I risultati sono espressi in U/ml. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Interpretazione dei risultati

Gli intervalli previsti per il dosaggio dell'antigene del CA 125 sono stati ottenuti testando 246 soggetti apparentemente sani in Cina, e hanno prodotto il seguente valore previsto:

< 35 U/ml (95° percentile)

I risultati possono differire tra i laboratori a causa di variazioni nella popolazione e nel metodo utilizzato. Si raccomanda che ciascun laboratorio stabilisca i propri intervalli previsti.

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

Precisione

La precisione per il dosaggio CA 125 è stata determinata secondo quanto descritto in CLSI EP5-A2. 3 siero pool umano e 3 controlli contenenti diverse concentrazioni di analiti sono stati dosati a gruppi di due in due test indipendenti al giorno per un totale di 20 giorni di analisi mediante un analizzatore. I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Campione	Media (U/ml) (N=80)	Intra-test		Inter-test		Totale	
		SD (U/ml)	%CV	SD (U/ml)	%CV	SD (U/ml)	%CV
Siero pool 1	19,990	0,798	3,99	1,259	6,30	1,491	7,46
Siero pool 2	40,191	1,576	3,92	1,524	3,79	2,192	5,45
Siero pool 3	499,477	10,016	2,01	7,445	1,49	12,480	2,50
Controllo 1	37,338	1,721	4,61	1,601	4,29	2,350	6,29
Controllo 2	121,066	3,312	2,74	2,911	2,40	4,409	3,64
Controllo 3	254,023	5,954	2,34	7,352	2,89	9,461	3,72

Limite del bianco (LoB)

Il LoB per il dosaggio CA 125 è di 0,5 U/ml.

Limite di rivelabilità (LoD)

Il LoD per il dosaggio CA 125 è di 1,0 U/ml.

Intervallo di misurazione

0,5-1200 U/ml (definito come il limite del bianco e il limite di rilevamento superiore della curva master). I valori inferiori al limite del bianco sono riportati come < 0,5 U/ml. I valori al di sopra del limite di rilevamento superiore sono riportati come > 1200 U/ml.

Linearità

Il dosaggio è lineare tra 1,0 U/ml e 1200 U/ml sulla base di uno studio eseguito con le linee guida da CLSI EP6-A. Nove livelli di campioni equamente distribuiti sono stati preparati mescolando un campione di siero contenente CA 125 a 1300 U/ml con un campione di siero con deplezione di CA 125 (0,0 U/ml). Il recupero medio del campione è variato da 90% a 110%.

Confronto tra metodi

Sono stati testati un totale di 300 campioni clinici nell'intervallo tra 0,896 e 1046,626 U/ml mediante il dosaggio CA 125 (y) e un immunodosaggio disponibile in commercio (x). I dati derivanti dalle risultanti regressioni lineari sono riepilogati come:
 $y=0,938x+1,8457, r^2=0,9820$.

Interferenza endogena

Studi controllati di sostanze o condizioni potenzialmente interferenti hanno mostrato che le prestazioni del dosaggio non sono state influenzate da concentrazioni di bilirubina fino a 66 mg/dl, emoglobina fino a 3200 mg/dl, trigliceridi fino a 2000 mg/dl o RF fino a 1200 IU/ml.

Interferenza con farmaci

Studi controllati di sostanze potenzialmente interferenti hanno mostrato che le prestazioni del dosaggio non sono state influenzate dai seguenti comuni farmaci antitumorali.

Interferenza	Concentrazione
Cisplatino	165 µg/ml
Bleomicina	30 µg/ml

Carboplatino	500 µg/ml
Fluorouracile	400 µg/ml
Citarabina	30 µg/ml
Metotrexato	909 µg/ml
Mitomicina C	100 µg/ml
Paclitaxel	67 µg/ml
Vinblastina solfato	500 µg/ml
Cloridrato di doxorubicina	40 µg/ml
Tamoxifene	0,0228 µg/ml
Ciclofosfamide	1000 µg/ml

Specificità analitica

I dati sulla specificità del dosaggio sono stati ottenuti aggiungendo CA15-3 (800 U/ml), CA19-9 (800 U/ml) e CA72-4 (800 U/ml) ai campioni di siero alle concentrazioni indicate. Non è stata trovata alcuna interferenza.

RIFERIMENTI

- Yin BW, Lloyd KO (Jul 2001). "Molecular cloning of the CA 125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16". *The Journal of Biological Chemistry*. 276 (29): 27371–5.
- Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO (Apr 2002). "Ovarian cancer antigen CA 125 is encoded by the MUC16 mucin gene". *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*. 98 (5): 737–40.
- Duraisamy S, Ramasamy S, Kharbanda S, Kufe D (May 2006). "Distinct evolution of the human carcinoma-associated transmembrane mucins, MUC1, MUC4 AND MUC16". *Gene*. 373: 28–34.
- Gipson IK (Oct 2007). "The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture". *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 48 (10): 4390; 4391–8.
- Gniewek P, Kolinski A (Jan 2012). "Coarse-grained modeling of mucus barrier properties". *Biophysical Journal*. 102 (2): 195–200.
- O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L (Nov–Dec 2001). "The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences". *Tumour Biology*. 22 (6): 348–66.
- Hollingsworth MA, Swanson BJ (Jan 2004). "Mucins in cancer: protection and control of the cell surface". *Nature Reviews. Cancer*. 4 (1): 45–60.
- Suh KS, Park SW, Castro A, Patel H, Blake P, Liang M, Goy A (Nov 2010). "Ovarian cancer biomarkers for molecular biosensors and translational medicine". *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 10 (8): 1069–83.
- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, Kessel B, Johnson CC, Weissfeld JL, Isaacs C, Andriole GL, Ogden S, Ragard LR, Buys SS (Apr 2009). "Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial". *Obstetrics and Gynecology*. 113 (4): 775–82.
- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, Kessel B, Johnson CC, Weissfeld JL, Isaacs C, Andriole GL, Ogden S, Ragard LR, Buys SS (Apr 2009). "Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial". *Obstetrics and Gynecology*. 113 (4): 775–82.
- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, Kessel B, Johnson CC, Weissfeld JL, Isaacs C, Andriole GL, Ogden S, Ragard LR, Buys SS (Apr 2009). "Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial". *Obstetrics and Gynecology*. 113 (4): 775–82.
- Göcze P, Vahrson H (Apr 1993). "[Ovarian carcinoma antigen (CA 125) and ovarian cancer (clinical follow-up and prognostic studies)]". *Orvosi Hetilap* (in Hungarian). 134 (17): 915–8.
- Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, Armstrong DK, Bristow RE (Dec 2005). "Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA 125 levels within the normal range". *Journal of Clinical Oncology*. 23 (36): 9338–43.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China

Tel: +86-755-21536601

Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Tel: +49-40-2513175

Fax: +49-40-255726

SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI

	Consultare le istruzioni per l'uso		Produttore
	Limite di temperatura (Conservare a 2-8 °C)		Data di scadenza
	Contiene quantità sufficiente per		Conservare al riparo dalla luce del sole
	Lato in alto		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Componenti del kit
	Numero di catalogo		Codice lotto

MAGLUMI® HBsAg (CLIA)

■ USO PREVISTO

Il kit è un immunodosaggio in chemiluminescenza *in vitro* per la determinazione quantitativa di HBsAg nel siero e nel plasma umani utilizzando l'analizzatore per immunodosaggi in chemiluminescenza completamente automatico serie MAGLUMI e il sistema integrato serie Biolumi. Il saggio viene impiegato come ausilio nella diagnosi dell'infezione da HBV e per lo screening delle donazioni di sangue.

■ SINTESI

L'epatite B è una malattia infettiva causata dal virus dell'epatite B (HBV) che colpisce il fegato¹ e può provocare infezioni acute e croniche¹. Il virus dell'epatite B (HBV) appartiene alla famiglia Epadnavirus. La particella virale (virione) è costituita da un involucro lipidico esterno e da un nucleocapside icosaedrico composto da protein². Il genoma dell'HBV è costituito da DNA circolare, ma ciò è insolito perché il DNA non è completamente a doppia elica³. Sono quattro i geni noti codificati dal genoma, denominati C, X, P e S. La proteina del nucleo è codificata dal gene C (HBcAg) e il suo codone di inizio è preceduto da un codone di inizio AUG in-frame a monte dal quale viene prodotta la proteina pre-core. L'antigene HBeAg viene prodotto dalla proteolisi della proteina pre-core. Le DNA polimerasi sono codificate dal gene P, mentre il gene S è il gene che codifica l'antigene di superficie (HBsAg)⁴. La funzione della proteina codificata dal gene X non è ancora del tutto chiara, ma è associata allo sviluppo del tumore al fegato⁵.

La diagnosi di epatite B è stata basata sulla presenza di marcatori sierologici, la cui analisi consente di determinare la presenza di una precedente infezione o di un'infezione da HBV in corso, lo stato acuto o cronico della malattia, la risposta alla terapia e/o la condizione del sistema immunitario del paziente^{6,7}. HBsAg è il primo marcitore sierologico a comparire e può essere rilevato entro 1-2 settimane dall'esposizione. Precede inoltre l'insorgenza dei sintomi in media di 4 settimane. La presenza di HBsAg indica un'infezione in corso⁸. I saggi HBsAg sono comunemente impiegati per facilitare la diagnosi di sospetta infezione virale da epatite B (HBV) e per monitorare lo stato dei soggetti infetti, ovvero se l'infezione si è risolta o se il paziente è un portatore cronico del virus⁹.

■ PRINCIPIO DEL TEST

Immunodosaggio in chemiluminescenza di tipo sandwich.

Il campione, il tampone e le microsfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-HBs vengono accuratamente mescolati, incubati e sottoposti a un ciclo di lavaggio dopo precipitazione in un campo magnetico. Viene aggiunto un altro anticorpo policlonale anti-HBs marcato con ABEI, che reagisce formando composti a sandwich e viene quindi incubato. Dopo la precipitazione in un campo magnetico, il summanente viene decantato e viene quindi eseguito un ciclo di lavaggio. Vengono quindi aggiunti gli starter 1+2 per determinare l'avvio di una reazione chemiluminescente. Il segnale luminoso, che viene misurato da un fotomoltiplicatore sotto forma di unità di luce relativa (RLU), è proporzionale alla concentrazione di HBsAg presente nel campione.

■ REAGENTI

Contenuto del kit

Componente	Descrizione	100 test/kit	50 test/kit
Microsfere magnetiche	Microsfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-HBs (~16,0 µg/ml) in tampone PBS, NaN ₃ (< 0,09%).	2,5 ml	2,0 ml
Calibratore basso	Bassa concentrazione di HBsAg ricombinante in tampone PBS, NaN ₃ (< 0,09%).	3,0 ml	2,0 ml
Calibratore alto	Elevata concentrazione di HBsAg ricombinante in tampone PBS, NaN ₃ (< 0,09%).	3,0 ml	2,0 ml
Tampone	Tampone Tris, NaN ₃ (0,09%).	22,5 ml	12,5 ml
Marcatura ABEI	Anticorpo policlonale anti-HBs marcato con ABEI (~0,167 µg/ml) in tampone Tris, NaN ₃ (< 0,09%).	22,5 ml	12,5 ml
Diluente	Tampone Tris, NaN ₃ (0,09%).	25,0 ml	15,0 ml
Controllo negativo	Tampone PBS, NaN ₃ (0,09%).	1,0 ml	1,0 ml
Controllo positivo 1	Bassa concentrazione di HBsAg ricombinante (1,00 IU/ml) in tampone PBS, NaN ₃ (< 0,09%).	1,0 ml	1,0 ml
Controllo positivo 2	Elevata concentrazione di HBsAg ricombinante (100 IU/ml) in tampone PBS, NaN ₃ (< 0,09%).	1,0 ml	1,0 ml

Tutti i reagenti sono forniti pronti all'uso.

Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Solo per uso professionale.
- Attenersi alle normali precauzioni previste per la manipolazione di tutti i reagenti di laboratorio.
- Utilizzare le misure di protezione individuale per evitare che qualsiasi parte del corpo entri in contatto con campioni, reagenti e controlli e rispettare i requisiti operativi locali per il saggio.
- Per ottenere risultati affidabili sono necessari una tecnica esperta e il rispetto rigoroso del foglietto illustrativo.
- Non utilizzare il kit dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Non scambiare i componenti dei reagenti provenienti da reagenti o lotti diversi.
- Evitare la formazione di schiuma in tutti i reagenti e in tutti i tipi di campioni (campioni, calibratori e controlli).
- Tutti i rifiuti associati a campioni biologici, reagenti biologici e materiali monouso utilizzati per il saggio devono essere considerati potenzialmente infettivi e devono quindi essere smaltiti in conformità alle linee guida locali.
- Questo prodotto contiene azoturo di sodio. L'azoturo di sodio può reagire con tubature in piombo o rame formando azoturi metallici altamente esplosivi. Subito dopo lo smaltimento, sciacquare con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azoturi. Per ulteriori informazioni, vedere le schede di dati di sicurezza disponibili su richiesta per gli utenti professionali.

Nota: se si verificano incidenti gravi in relazione al dispositivo, segnalare a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (Snibe) o al nostro rappresentante autorizzato e all'autorità competente dello Stato membro in cui è ubicato il laboratorio di afferenza.

Manipolazione del reagente

- Per evitare la contaminazione, indossare guanti puliti durante l'utilizzo di kit di reagenti e campioni. Quando si maneggia il kit di reagenti, sostituire i guanti che sono stati a contatto con i campioni, poiché la loro introduzione potrebbe determinare risultati inaffidabili.
- Non utilizzare il kit in condizioni di malfunzionamento, ad esempio se il kit perde in corrispondenza della pellicola sigillante o altrove, oppure ovviamente se i reagenti sono torbidi o contengono precipitati (ad eccezione delle microsfere magnetiche) o se il valore di controllo è ripetutamente al di fuori dell'intervallo specificato. Se il kit si trova in condizioni di malfunzionamento, contattare Snibe o il nostro distributore autorizzato.
- Per evitare l'evaporazione del liquido nei kit di reagenti aperti in frigorifero, si raccomanda di sigillare i kit di reagenti aperti utilizzando le guarnizioni per reagenti contenute nella confezione. Le guarnizioni per reagenti sono monouso. Se sono necessarie più guarnizioni, contattare Snibe o il nostro distributore autorizzato.
- Nel tempo i residui liquidi possono asciugarsi sulla superficie del setto. In genere si tratta di sali essiccati, che non compromettono l'efficacia del saggio.
- Utilizzare sempre lo stesso analizzatore per un Integral di reagenti aperto.
- Per istruzioni sulla miscelazione delle microsfere magnetiche, fare riferimento alla sezione "Preparazione del reagente" di questo foglietto illustrativo.
- Per ulteriori informazioni sulla manipolazione dei reagenti durante il funzionamento del sistema, fare riferimento alle Istruzioni operative dell'analizzatore.

Conservazione e stabilità

- Non congelare i reagenti dell'Integral.
- Conservare il kit di reagenti in posizione verticale per garantire la completa disponibilità delle microsfere magnetiche.
- Tenere al riparo della luce solare diretta.

Stabilità dei reagenti	
Sigillati a 2-8 °C	Fino alla data di scadenza indicata (12 mesi)
Aperti a 2-8 °C	6 settimane
Nel sistema	4 settimane

Stabilità dei controlli

Sigillati a 2-8 °C	Fino alla data di scadenza indicata (12 mesi)
Aperti a 2-8 °C	6 settimane

■ RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

Tipi di campione

Solo i campioni elencati di seguito sono stati testati e ritenuti accettabili.

Tipi di campione	Provette per il prelievo
Siero	Provette senza additivo/accessorio o provette contenenti attivatore della coagulazione o attivatore della coagulazione con gel
Plasma	Sodio citrato, K2-EDTA, K3-EDTA, Na2-EDTA, litio eparina, sodio eparina, ACD-B, CPD, CPDA e ossalato di potassio/NaF

• I tipi di campione elencati sono stati testati con una selezione di provette per il prelievo dei campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; ciò significa che non sono state testate tutte le provette disponibili di tutti i produttori. I sistemi di prelievo dei campioni di vari produttori possono contenere materiali diversi che, in alcuni casi, possono influire sui risultati dei test. Quando si utilizzano le provette per il prelievo, seguire attentamente le istruzioni del produttore relative ai dispositivi di prelievo.

Requisiti del campione

- Non utilizzare campioni inattivati dal calore o campioni fortemente emolizzati/con iperlipidemia e campioni con evidente contaminazione microbica.
- Prima della centrifuga, controllare che si sia verificata la completa formazione di coaguli nei campioni di siero. Alcuni campioni di siero, soprattutto quelli prelevati da pazienti sottoposte a terapia anticoagulante o trombolitica, potrebbero richiedere un tempo di coagulazione più lungo. Se il campione viene centrifugato prima della completa coagulazione, la presenza di fibrina potrebbe causare risultati non corretti.
- I campioni devono essere privi di fibrina e altro particolato.
- Si raccomanda l'utilizzo di pipette o punte per pipette monouso, al fine di evitare la contaminazione crociata.

Preparazione per l'analisi

- Ispezionare tutti i campioni per escludere la presenza di schiuma. Rimuovere la schiuma con un bastoncino applicatore prima dell'analisi. Utilizzare un applicatore nuovo per ciascun campione per evitare contaminazione crociata.
- I campioni congelati devono essere completamente scongelati prima della miscelazione. Miscelare accuratamente i campioni scongelati tramite un vortex a bassa velocità o capovolgendoli delicatamente. Ispezionare visivamente i campioni. Se si osserva una divisione in strati o stratificazione, mescolare finché i campioni non sono visibilmente omogenei. Se i campioni non vengono mescolati in modo accurato, è possibile che si ottengano risultati incorretti.
- I campioni devono essere privi di fibrina, globuli rossi o altro materiale particolato. Tali campioni possono fornire risultati affidabili e devono essere centrifugati a $\geq 10000 \times g$ per 10 minuti prima dell'analisi. Trasferire il campione chiarificato in una coppetta per campioni o in una provetta secondaria per l'analisi. Per i campioni con uno strato lipidico centrifugati, trasferire solo il campione chiarificato e non il materiale lipemico.
- Il volume di campione richiesto per una singola determinazione di questo saggio è di almeno 150 μl .

Conservazione del campione

I campioni, privati di separatore, globuli rossi o coaguli, possono essere conservati per un massimo di: 28 ore a una temperatura di 15-25°C, 14 giorni a 2-8 °C o 6 mesi congelati a una temperatura di almeno -20 °C. Sono stati valutati campioni congelati sottoposti a un massimo di 6 cicli di congelamento/scongelamento.

Spedizione del campione

Confezionare ed etichettare i campioni in conformità alle normative locali applicabili che disciplinano il trasporto di campioni clinici e sostanze infettive.

Non superare i limiti di conservazione sopra elencati.

Diluizione del campione

- I campioni con concentrazioni di HBsAg superiori all'intervallo di misurazione analitica possono essere diluiti con il diluente attenendosi al protocollo di diluizione automatizzata o manuale. Il rapporto di diluizione raccomandato è 1:100. La concentrazione del campione diluito deve essere $> 2,50 \text{ IU/ml}$.
- Per la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione. Per la diluizione eseguita dagli analizzatori, il relativo software acquisisce automaticamente il valore della diluizione durante il calcolo della concentrazione del campione.

■ PROCEDURA

Materiali forniti

Saggio HBsAg (CLIA), etichette con codice a barre di controllo.

Materiali necessari (ma non forniti)

- Apparecchiature generiche di laboratorio.
- Analizzatore per immunodosaggi in chemiluminescenza completamente automatico Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 o Integrated System Biolumi 8000.
- Ulteriori accessori per i test, necessari per gli analizzatori sopra citati, includono: modulo di reazione, starter 1+2, concentrato di lavaggio, controllo luminoso, punta e coppetta di reazione. Gli accessori specifici e le specifiche degli accessori per ciascun modello fanno riferimento alle Istruzioni operative dell'analizzatore corrispondenti.
- Utilizzare gli accessori specificati da Snibe per garantire l'affidabilità dei risultati dei test.

Procedura del saggio

Preparazione del reagente

- Estrarre il kit dei reagenti dalla confezione e ispezionare visivamente i flaconcini di Integral per verificare che non presentino perdite in corrispondenza della pellicola sigillante o altrove. Se non vi sono perdite, rimuovere con cautela la pellicola sigillante.
- Aprire lo sportello dell'area reagenti e reggere il reagente in modo da avvicinare l'etichetta RFID al lettore RFID (per circa 2 secondi). Il cicalino emette un segnale acustico; un singolo segnale acustico indica l'avvenuta lettura.
- Tenendo il reagente dritto, inserirlo nella parte inferiore lungo il binario del bianco reagente.
- Verificare che le informazioni sul reagente vengano visualizzate correttamente nell'interfaccia del software, altrimenti ripetere i due passaggi precedenti.
- La risospensione delle microsfere magnetiche avviene automaticamente quando il kit viene caricato correttamente. Prima dell'utilizzo, assicurarsi che le microsfere magnetiche siano risospese completamente e in modo omogeneo.

Calibrazione del saggio

- Selezionare il saggio da calibrare ed eseguire l'operazione di calibrazione nell'interfaccia dell'area reagenti. Per informazioni specifiche su come impostare le calibrazioni, fare riferimento alla sezione sulle calibrazioni delle Istruzioni operative dell'analizzatore.
- Eseguire la ricalibrazione come previsto dall'intervallo di calibrazione indicato in questo foglietto illustrativo.

Controllo qualità

- Per i nuovi lotti, registrare le informazioni del controllo qualità, tra cui valore target, intervallo, lotto, ecc.
- Acquisire il codice a barre del controllo, scegliere le informazioni di controllo qualità corrispondenti ed eseguire il test. Per informazioni specifiche su come impostare i controlli di qualità, fare riferimento alla sezione sul controllo qualità delle Istruzioni operative dell'analizzatore.

Analisi dei campioni

- Dopo aver caricato correttamente il campione, selezionarlo nell'interfaccia e modificare il saggio per il campione da analizzare, quindi procedere all'analisi. Per informazioni specifiche su come impostare i valori dei campioni dei pazienti, fare riferimento alla relativa sezione delle Istruzioni operative dell'analizzatore.

Per garantire prestazioni corrette del test, attenersi rigorosamente alle Istruzioni operative dell'analizzatore.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato rispetto allo standard NIBSC dell'OMS (numero codice: 12/226; terzo standard internazionale dell'OMS per HBsAg, HBV genotipo B4, HBsAg sottotipi ayw1/adw2).

Il test dei calibratori specifici per il saggio consente ai valori riscontrati di unità di luce relativa (RLU) di regolare la curva master.

Si raccomanda la ricalibrazione nei casi seguenti:

- Ogni volta che si utilizza un nuovo lotto di reagente o di starter 1+2.
- Ogni 14 giorni.
- L'analizzatore è stato sottoposto a manutenzione.
- I valori di controllo non rientrano nell'intervallo specificato.

Controllo qualità

Per la determinazione dei requisiti di controllo qualità per questo saggio si raccomandano dei controlli, che devono essere eseguiti in singolo per monitorare le prestazioni del saggio. Per raccomandazioni generali sul controllo qualità, fare riferimento alle linee guida pubblicate, ad esempio le Linee Guida C24 del Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁰.

Si raccomanda di eseguire il controllo qualità una volta per ogni giorno di utilizzo oppure in conformità alle normative locali o ai requisiti di accreditamento e alle procedure di controllo qualità del proprio laboratorio. Il controllo qualità può essere effettuato con il saggio HBsAg:

- Ogni volta che il kit viene calibrato.
- Ogni volta che si utilizza un nuovo lotto di starter 1+2 o di concentrato di lavaggio.

I controlli possono essere utilizzati solo con il sistema MAGLUMI e Biolumi e unicamente in abbinamento agli stessi sette numeri di LOTTO iniziali dei reagenti corrispondenti. Per ciascun valore e intervallo di riferimento, fare riferimento all'etichetta.

È necessario valutare la compatibilità tra le prestazioni di altri controlli e questo saggio prima che vengano utilizzati. È necessario stabilire intervalli di valori adeguati per tutti i materiali di controllo qualità utilizzati.

I valori di controllo devono rientrare nell'intervallo specificato; ogni volta che uno dei controlli si trova al di fuori dell'intervallo specificato, la calibrazione deve essere ripetuta e i controlli devono essere nuovamente testati. Se i valori di controllo sono ripetutamente al di fuori degli intervalli predefiniti dopo la corretta calibrazione, i risultati della paziente non devono essere riferiti ed è necessario eseguire le seguenti azioni:

- Verificare che i materiali non siano scaduti.
- Verificare che siano stati effettuati gli interventi di manutenzione necessari.
- Verificare che il saggio sia stato effettuato in accordo con quanto indicato nel foglietto illustrativo.
- Se necessario, rivolgersi a Snibe o ai nostri distributori autorizzati per ricevere assistenza.

■ RISULTATI

Calcolo

L'analizzatore calcola automaticamente la concentrazione di HBsAg in ciascun campione tramite una curva di calibrazione che viene generata mediante una procedura per la curva master di calibrazione a 2 punti. I risultati sono espressi in IU/ml. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle Istruzioni operative dell'analizzatore.

Interpretazione dei risultati

È possibile interpretare i risultati ottenuti con il saggio HBsAg come segue:

- Non reattivo: un risultato inferiore a 0,05 IU/ml (< 0,05 IU/ml) è considerato non reattivo.
- Reattivo: un risultato superiore o uguale a 0,05 IU/ml ($\geq 0,05 \text{ IU/ml}$) è considerato reattivo.

■ LIMITAZIONI

- I risultati devono essere utilizzati insieme all'anamnesi della paziente, agli esami clinici e ad altri riscontri.
- Se i risultati del saggio HBsAg non sono coerenti con le evidenze cliniche, è necessario effettuare ulteriori analisi per verificarli.

- I campioni prelevati da pazienti che hanno ricevuto preparati a base di anticorpi monoclonali murini a scopo di diagnosi o di terapia possono contenere anticorpi umani antimurini (HAMA). Tali campioni possono mostrare valori falsamente elevati o ridotti quando vengono testati con kit di analisi che impiegano anticorpi monoclonali murini^{11,12}. Potrebbero essere necessarie ulteriori informazioni per la diagnosi.
- Gli anticorpi eterofili nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline dei reagenti, interferendo con gli immunodosaggi *in vitro*. I pazienti abitualmente esposti ad animali o a prodotti a base di siero animale possono essere soggetti a tale interferenza ed è possibile che vengano osservati valori anomali¹³.
- Contaminazione batterica o inattivazione termica dei campioni possono influire sui risultati del test.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI SPECIFICHE

In questa sezione sono riportati dati rappresentativi delle prestazioni. I risultati ottenuti nei singoli laboratori possono variare.

Precisione

2 campioni di siero e 2 controlli con diverse concentrazioni di analita sono stati analizzati in 5 repliche per ciclo, 1 ciclo al giorno per cinque giorni di funzionamento in tre siti. I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Campione	Media (IU/ml) (n=75)	Ripetibilità		Tra giorni		Tra siti		Riproducibilità	
		SD (IU/ml)	%CV	SD (IU/ml)	%CV	SD (IU/ml)	%CV	SD (IU/ml)	%CV
ECV1	0,996	0,029	2,91	0,013	1,31	0,061	6,12	0,068	6,83
ECV2	100,054	2,974	2,97	0,512	0,51	5,509	5,51	6,281	6,28
PQC1	0,997	0,027	2,71	0,007	0,70	0,047	4,71	0,055	5,52
PQC2	100,276	2,496	2,49	0,012	0,01	5,413	5,40	5,961	5,94

Intervallo lineare

0,050-250 IU/ml sulla base di uno studio eseguito seguendo il documento CLSI EP6-A.

Intervallo referatibile

0,020-25.000 IU / (definito dal limite di rilevamento e dal valore massimo della curva master x rapporto di diluizione raccomandato).

Sensibilità analitica

Limite del bianco (LoB) = 0,020 IU/ml.

Limite di rilevamento (LoD) = 0,050 IU/ml.

Limite di rilevamento (sensibilità analitica in STC)

In base al terzo standard internazionale (NIBSC, codice 12/266), la concentrazione minima di HBsAg ancora reattivo con MAGLUMI HBsAg (CLIA) è di 0,039 IU/ml.

Efficienza del rilevamento su diversi genotipi

Un'efficienza di rilevamento simile è stata rilevata per tutti i genotipi del 1° International Reference Panel for HBV genotypes for HBsAg assays (Pannello di riferimento internazionale per i genotipi HBV nei saggi HBsAg) (PEI 6100/09). Tutti i genotipi sono stati rilevati in concentrazioni < 0,13 IU/ml.

Specificità analitica

Interferenza

L'interferenza è stata determinata utilizzando il saggio in cui tre campioni, contenenti diverse concentrazioni di analita, sono stati addizionati con potenziali interferenti endogeni ed esogeni secondo un protocollo (EP7-A2) del CLSI. La deviazione della misurazione della sostanza interferente rientra nel ±10%. Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Interferenza	Nessuna interferenza fino a	Interferenza	Nessuna interferenza fino a
Bilirubina	40 mg/dl	Metronidazolo	20 mg/dl
Emoglobina	1000 mg/dl	Tetraciclina	5 mg/dl
Trigliceridi	2000 mg/dl	Aspirina	100 mg/dl
HAMA	40 ng/ml	Rifampicina	6 mg/dl
Fattore reumatoide	1500 IU/ml	Acetaminofene	20 mg/dl
Acetilcisteina	15 mg/dl	Ibuprofene	50 mg/dl
Ampicillina sodica	100 mg/dl	Teofillina	10 mg/dl
Acido ascorbico	30 mg/dl	Lamivudina	30 mg/dl
Ciclosporina	0,5 mg/dl	Entecavir	0,5 mg/l
Cefoxitina	250 mg/dl	Telbivudina	60 mg/dl
Levodopa	2 mg/dl	Adefovir	1 mg/dl

Reattività crociata

Per valutare la reattività crociata del saggio HBsAg sono stati utilizzati campioni di interferenza clinica che contengono anticorpi con potenziale reattività crociata. Tutti i campioni sono risultati negativi con il saggio HBsAg. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

Condizione	Numero di campioni testati	Numero di HBsAg reattivi
Anti-CMV	3	0
Anti-EBV	3	0
Anti-HAV	4	0
Anti-HCV	7	0
Anti-HEV	5	0
Anti-HIV	5	0
Anti-HSV	3	0
Anti-sifilide	4	0
Anti-VZV	5	0
c-ANCA	5	0
Pazienti in dialisi	7	0
HAMA	2	0
Iper-IgG	7	0
Iper-IgM	4	0
Soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro l'influenza	4	0
Donne in gravidanza (multipara)	7	0
Donne in gravidanza	20	0
Fattore reumatoide	5	0
Totale	100	0

Effetto gancio a dose elevata

Non è stato osservato alcun effetto gancio a dose elevata per le concentrazioni di HBsAg fino a 300000 IU/ml.

Sensibilità clinica

411 campioni di pazienti con infezione da HBsAg in diversi stadi della malattia e con infezioni provocate da genotipi e sottotipi di HBsAg differenti. Per il saggio HBsAg è stata rilevata una sensibilità diagnostica del 100%.

Gruppo	Numero di campioni testati	Numero di HBsAg reattivi
HBsAg positivo senza genotipo/sottotipo	89	89
HBsAg positivo con genotipo noto	10	10
HBsAg positivo con sottotipo noto	7	7
HBsAg positivo con genotipo e sottotipo noti	242	242
Campioni HBsAg mutante con genotipo noto	5	5
Campioni HBsAg mutante con genotipo e sottotipo noti	58	58
Totale	411	411

Specificità clinica

In un gruppo di donatori di sangue e pazienti ricoverati selezionati in modo casuale, la specificità diagnostica del saggio HBsAg è risultata essere superiore al 99,9%.

Gruppo	Numero di campioni testati	Numero di HBsAg reattivi
Donatori non selezionati	5101	4
Pazienti ricoverati	205	1
Totale	5306	5

Rilevamento di HBsAg mutante

Sono stati valutati 67 campioni mutanti in totale (63 nativi e 4 ricombinanti). Tutti i campioni sono risultati positivi con il saggio HBsAg, con una sensibilità del 100%.

Sensibilità alla sieroconversione

La sensibilità alla sieroconversione del saggio HBsAg è stata valutata analizzando 30 pannelli di sieroconversione disponibili in commercio con saggi HBsAg con marchio CE disponibili in commercio. Il saggio HBsAg ha dimostrato prestazioni equivalenti a quelle di altri test ampiamente disponibili in commercio.

BIBLIOGRAFIA

1. "Hepatitis B Fact sheet ".World Health Organization. July 2014. Archived from the original on 9 November 2014. Retrieved 4 November 2014.
2. Zuckerman AJ (1996). "Hepatitis Viruses". In Baron S; et al. Baron's Medical Microbiology (4th ed.). University of Texas Medical Branch. ISBN 0-9631172-1-1. Archived from the original on 14 July 2009.
3. Kay A, Zoulim F (2007). "Hepatitis B virus genetic variability and evolution". Virus research. 127 (2): 164–176.
4. Buti M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Esteban R (December 2005). "Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes". Journal of Clinical Virology. 34 Suppl 1: S79–82.
5. Li W, Miao X, Qi Z, Zeng W, Liang J, Liang Z (2010). "Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90alpha expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2". Virol. J. 7: 45.
6. G. DUSHEIKO, J.H. HOOFNAGLE Hepatitis B. In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology, N. McIntyre et al. eds., Oxford University Press, p. 571-577 (1991).
7. M.R. ESCOBAR Chronic viral hepatitis. In: Clinical Virology Manual, S. Specter, G.J. Lancz eds., Elsevier, New York, p. 329-348 (1986).
8. Hoofnagle J, Seef L, Bales Z, et al. Serologic responses in hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmidt R, editors. Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978. p. 278.
9. Perrillo RP, Aach RD. The clinical course and chronic sequelae of hepatitis B virus infection. Seminars in Liver Disease 1981;1:15-25.
10. CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
11. Robert W. Schroff, Kenneth A. Foon, Shannon M. Beatty, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy [J]. Cancer Research, 1985, 45(2):879-885.
12. Primus F J, Kelley E A, Hansen H J, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy [J]. Clinical Chemistry, 1988, 34(2):261-264.
13. Boscato L M, Stuart M C. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays [J]. Clinical Chemistry, 1988,34(1):27-33.

■ SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI

	Consultare le istruzioni per l'uso		Produttore
	Limite di temperatura (Conservare a 2-8 °C)		Data di scadenza
	Contiene quantità sufficiente per		Conservare al riparo dalla luce del sole
	Lato in alto		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Componenti del kit
	Numero di catalogo		Codice lotto
	Marchio CE con numero ID dell'ente notificato		

MAGLUMI® e Biolumi® sono marchi commerciali di Snibe. Tutti gli altri nomi di prodotti e marchi commerciali appartengono ai rispettivi proprietari.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.
No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China
Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

MAGLUMI® HE4 (CLIA)

USO PREVISTO

Il kit è un immunodosaggio a chemiluminescenza *in vitro* per la determinazione quantitativa di HE4 nel siero e nel plasma umani utilizzando l'analizzatore immunologico a chemiluminescenza completamente automatico serie MAGLUMI (inclusi i modelli Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 e MAGLUMI X6) e il sistema integrato serie Biolumi (che comprende i modelli Biolumi CX8).

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) appartiene alla famiglia WFDC (Whey acidic four-disulfide core) ed è considerata un inibitore della tripsina. Questa famiglia di proteine include Elafina, SLPI e PS20 (WFDC1)¹. Il gene HE4 codifica una proteina con peso molecolare di circa 13 kDa e una lunghezza di 124 aminoacidi, sebbene nella sua forma glicosilata matura la proteina abbia un peso di circa 20-25 kDa e sia formata da un singolo peptide contenente due domini WFDC².

L'HE4 è stata determinata inizialmente nell'epitelio dell'epididimo distale e considerata un inibitore dalla proteasi associato alla maturazione dello sperma³. È stato riportato che l'HE4 è espressione bassa nell'epitelio dei tessuti dell'apparato respiratorio e riproduttore, incluse le ovaie, e espressione alta nel tessuto tumorale ovarico^{4,5,6}. Oltre all'espressione a livello cellulare, sono stati riscontrati livelli elevati di secrezione dell'HE4 nel siero di pazienti con tumore alle ovaie. In uno studio di controllo sul tumore che confrontava pazienti con tumore alle ovaie con pazienti sani e condizioni benigne, Hellström et al. hanno scoperto che l'HE4 ha una sensibilità del 67% al tumore delle ovaie con un livello di specificità del 96%⁷. Nella successiva valutazione di molti biomarcatori noti del tumore alle ovaie, l'HE4 ha mostrato la sensibilità più elevata rispetto a qualsiasi altro marcitore, soprattutto nello stadio iniziale della malattia⁸.

Come nuovo marcitore tumorale, l'espressione di HE4 è in genere molto bassa, ma era altamente espresso nei tessuti del carcinoma ovarico e nel siero di pazienti con questa patologia^{9,10}.

L'utilizzo dei valori del saggio HE4 aiuta nel monitoraggio della progressione della malattia o della terapia nei pazienti con tumori maligni. Tuttavia, non possono essere utilizzati come base per la diagnosi precoce o per la diagnosi definitiva di tumore o per lo screening dei tumori della popolazione generale.

PRINCIPIO DEL TEST

Il saggio dell'HE4 è un immunodosaggio a chemiluminescenza a sandwich.

Il campione (o calibratore/controllo, se applicabile), le microsfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-HE4 e il tampone vengono mescolati a fondo e incubati. L'antigene HE4 presente nel campione si lega alle microsfere magnetiche rivestite di anti-HE4. Dopo la precipitazione in un campo magnetico, il surnatante viene decantato e viene quindi eseguito un ciclo di lavaggio. Viene quindi aggiunto un altro anticorpo monoclonale marcato con ABEI e incubato, a formare immuno-complessi a sandwich. Dopo la precipitazione in un campo magnetico, il surnatante viene decantato e viene quindi eseguito un altro ciclo di lavaggio. Vengono poi aggiunti gli Starter 1+2 per avviare la reazione chemiluminescente. Il segnale luminoso viene misurato da un fotomoltiplicatore come unità di luce relativa (RLU), che è proporzionale alla concentrazione di HE4 presente nel campione (o calibratore/controllo, se applicabile).

COMPONENTI DEL KIT

Materiali forniti

Componenti	Contenuto	100 test (REF: 130201025M)	50 test (REF: 130601025M)
Microsfere magnetiche	Microsfere magnetiche rivestite con anticorpo monoclonale anti-HE4 (murino), contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,5 ml	2,0 ml
Calibratore basso	Contenuto antigene HE4 (ricombinante) e BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	1,0 ml	1,0 ml
Calibratore alto	Contenuto antigene HE4 (ricombinante) e BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	1,0 ml	1,0 ml
Tampone	Contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	13,5 ml	8,0 ml
Marcatura ABEI	Anticorpo (murino) monoclonale anti-HE4 marcato ABEI, contenente BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	23,5 ml	13,0 ml
Diluente	0,9%NaCl.	15,0 ml	10,0 ml
Controllo 1	Contenuto antigene HE4 (ricombinante) e BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,0 ml	1,0 ml
Controllo 2	Contenuto antigene HE4 (ricombinante) e BSA, NaN ₃ (< 0,1%).	2,0 ml	1,0 ml

Tutti i reagenti sono forniti pronti all'uso.

Accessori necessari ma non forniti

Serie MAGLUMI e Biolumi:

Reaction Module	REF:630003
Starter 1+2	REF:130299004M, 130299027M
Wash Concentrate	REF:130299005M
Light Chock	REF:130299006M
Reaction Cup	REF:130105000101

Ordinare gli accessori da Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o presso i nostri rappresentanti autorizzati.

CALIBRAZIONE

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato rispetto alla sostanza di riferimento interno SNIBE.

Il test dei calibratori specifici per il saggio consente ai valori RLU di regolare la curva master assegnata. I risultati vengono determinati tramite una curva di calibrazione che viene generata in modo specifico dallo strumento con una calibrazione a 2 punti e una curva master (10 calibrazioni) fornita tramite un CHIP RFID (Radio Frequency Identification).

In genere si consiglia di ripetere la calibrazione quando si verifica una delle seguenti condizioni:

- Dopo ogni cambio di lotto (Reagente o Starter 1+2).
- Ogni settimana e/o ogni volta che viene utilizzato un nuovo kit di reagenti (consigliato).
- Dopo un intervento di manutenzione sullo strumento.
- Se i controlli sono al fuori dell'intervallo previsto.

CONTROLLO QUALITÀ

Rispettare le norme o le condizioni di accreditamento per quanto riguarda la frequenza del controllo qualità.

Il controllo qualità interno è applicabile solo con il sistemi MAGLUMI e Biolumi. Per le istruzioni per l'utilizzo e il valore di riferimento, consultare le **informazioni sul controllo qualità HE4 (CLIA)**. L'utente deve valutare i risultati ottenuti secondo i suoi standard e le sue conoscenze.

Per informazioni dettagliate sull'immissione dei valori del controllo qualità, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Per monitorare le prestazioni del sistema e i trend dei grafici è necessario utilizzare il materiale di controllo qualità disponibile in commercio. Trattare tutti i campioni del controllo qualità come fossero campioni dei pazienti. È possibile raggiungere un livello di prestazioni soddisfacente quando i valori degli analiti ottenuti rientrano nell'intervallo di controllo accettabile per il sistema o nell'intervallo indicato dall'utente, come determinato da uno schema di controllo qualità interno del laboratorio. Se i risultati del controllo qualità non rientrano nei valori attesi o nei valori stabiliti dal laboratorio, non utilizzarli e procedere nel seguente modo:

- Verificare che i materiali non siano scaduti.
- Verificare che siano stati effettuati gli interventi di manutenzione necessari.
- Verificare che il saggio sia stato effettuato in base alle istruzioni per l'uso.
- Ripetere il saggio con campioni di controllo qualità freschi.
- Se necessario, contattare il servizio tecnico o il distributore locale per ricevere assistenza.

PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

- È possibile applicare al saggio il siero raccolto mediante provette di campionamento standard o provette contenenti gel di separazione. Per i campioni di plasma, l'anticoagulante EDTA-2K è stato verificato e potrebbe essere applicato al saggio. Il plasma eparinato non è adatto per questo saggio. Raccogliere il sangue in modo asetico seguendo le precauzioni universali per la venipuntura.
- Prima della centrifuga, controllare che si sia verificata la completa formazione di coaguli nei campioni. Alcuni campioni di siero, soprattutto quelli prelevati da pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o trombolitica, potrebbero richiedere un tempo di coagulazione più lungo.
- Se il campione viene centrifugato prima della completa coagulazione, la presenza di fibrina potrebbe causare risultati non corretti. I campioni devono essere privi di fibrina e altro particolato.
- Non utilizzare campioni grossolanamente lipemici o emolizzati né campioni contenenti particolati o che presentano una contaminazione microbica evidente. Ispezionare tutti i campioni per rilevare la presenza di bolle e rimuovere le bolle prima dell'analisi per ottenere risultati ottimali.
- Evitare di ripetere i processi di congelamento e scongelamento. I campioni possono essere congelati e scongelati solo due volte. I campioni conservati devono essere mescolati accuratamente prima dell'uso (agitatore Vortex). I campioni congelati devono essere mescolati A FONDO dopo lo scongelamento mediante agitazione a BASSA velocità.
- I campioni centrifugati con uno strato lipidico sulla superficie devono essere trasferiti in una coppetta per campioni o in una provetta secondaria. Prestare attenzione a trasferire solo il campione chiarificato senza materiale lipemico.
- Tutti i campioni (campioni dei pazienti e controlli) devono essere analizzati entro 2 ore dall'inserimento nel sistemi MAGLUMI e Biolumi. Contattare l'assistenza SNIBE per ulteriori informazioni sui limiti di conservazione dei campioni inseriti nel sistema.
- I campioni separati dal separatore, dalle cellule o dai coaguli possono essere conservati fino a 72 ore a 2-8 °C oppure fino a 60 giorni a una temperatura pari o inferiore a -20 °C.
- Prima della spedizione dei campioni, si consiglia di separarli dai coaguli, dai globuli rossi o dal separatore. Al momento della spedizione, i campioni devono essere confezionati ed etichettati in conformità alle norme statali, federali e internazionali che disciplinano il trasporto dei campioni clinici e delle sostanze infettive. I campioni devono essere spediti congelati.
- Il volume di campione richiesto per una singola determinazione di HE4 è di 15 µl.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER GLI UTENTI

IVD

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Seguire attentamente le indicazioni del foglietto illustrativo contenuto nella confezione. L'affidabilità dei risultati del saggio non è garantita in caso di utilizzo non conforme alle istruzioni incluse nel foglietto illustrativo.

Precauzioni di sicurezza

- **ATTENZIONE:** questo prodotto richiede la manipolazione di campioni umani. È consigliabile che tutti i materiali di origine umana siano considerati potenzialmente infetti e vengano manipolati in conformità alla normativa 29 CFR 1910.1030 sull'esposizione occupazionale agli agenti patogeni trasportati dal sangue. Per il materiale che contiene o si sospetta possa contenere agenti infettivi, è necessario utilizzare il livello di biosicurezza 2 o altre procedure di biosicurezza idonee.
- Tutti i campioni, i reagenti biologici e i materiali utilizzati nel saggio devono essere considerati potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi. Dovrebbero quindi essere smaltiti nel rispetto delle procedure utilizzate dal proprio istituto. Smaltire tutti i materiali in maniera sicura e accettabile e in conformità ai requisiti della normativa vigente.
- Questo prodotto contiene azoturo di sodio. Smaltire il prodotto e i recipienti in conformità a tutte le normative locali, regionali e nazionali applicabili.
- Fare riferimento alle schede di sicurezza, che sono disponibili su richiesta.

Precauzioni per la manipolazione

- Non utilizzare i kit di reagenti dopo la data di scadenza.
- Non utilizzare componenti dei reagenti provenienti da kit o lotti diversi.
- Prima di installare il kit di reagenti nel sistema per la prima volta, il kit di reagenti richiede la miscelazione per la risospensione delle microsfere magnetiche che si sono depositate durante la spedizione.
- Per istruzioni sulla miscelazione delle microsfere magnetiche, fare riferimento alla sezione "Preparazione del reagente" di questo foglietto illustrativo.
- Per evitare contaminazione, indossare guanti puliti durante l'utilizzo di kit di reagenti e campioni.
- Nel tempo i residui liquidi possono asciugarsi sulla superficie del setto. In genere si tratta di sali essiccati che non compromettono l'efficacia del saggio.
- Per informazioni più dettagliate sulle precauzioni per la manipolazione durante il funzionamento del sistema, fare riferimento alle informazioni di servizio di SNIBE.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Prodotto sigillato: conservare a 2-8 °C fino alla data di scadenza.
- Prodotto aperto a 2-8 °C: la stabilità minima è di 6 settimane.
- A bordo: la stabilità minima è di 4 settimane.
- Per ottenere prestazioni ottimali del kit, è consigliato conservare i kit aperti in frigorifero dopo la fine di ogni attività di analisi della giornata. È comunque possibile continuare a utilizzare il kit oltre il periodo di apertura o di inserimento nel sistema se i controlli rientrano negli intervalli attesi.
- Conservare in posizione verticale per facilitare la corretta risospensione delle microsfere magnetiche.
- Conservare al riparo dalla luce del sole.

PROCEDURA DEL TEST

Preparazione del reagente

- La risospensione delle microsfere magnetiche avviene automaticamente quando il kit viene caricato correttamente. Prima dell'utilizzo, assicurarsi che le microsfere magnetiche siano risospese completamente e in modo omogeneo.
- Per garantire una prestazione corretta del test, è necessario seguire rigorosamente alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore. Ogni parametro del test è identificato mediante un CHIP RFID posto sul Reagente. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

DILUIZIONE

I campioni con concentrazioni superiori all'intervallo di misurazione possono essere diluiti automaticamente con gli analizzatori o manualmente. Diluizione consigliata: 1:9.

Al termine della diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione. Al termine della diluizione eseguita dagli analizzatori, il software dell'analizzatore acquisisce automaticamente il valore della diluizione durante il calcolo della concentrazione del campione.

La diluizione automatica del campione è disponibile dopo aver selezionato le impostazioni di diluizione nel software dell'analizzatore immunologico a chemiluminescenza completamente automatico serie MAGLUMI e Biolumi. Fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Effetto gancio a dose elevata

Per il saggio HE4 non è stato osservato alcun effetto gancio a dose elevata con campioni contenenti HE4 fino a 50000 pmol/l.

LIMITAZIONI

- Per ottenere risultati affidabili sono necessari una tecnica esperta e il rispetto di queste istruzioni.
- Contaminazione batterica o inattivazione con calore dei campioni possono influire sui risultati del test.
- Un risultato che rientra nell'intervallo atteso non esclude la presenza di patologia e deve essere interpretato insieme al quadro clinico del paziente e ad altre procedure diagnostiche.
- I risultati dei test sono di tipo quantitativo. Tuttavia, la diagnosi di una patologia non deve basarsi sul risultato di un solo test, ma deve essere determinata valutando le risultanze cliniche abbinate al giudizio del medico.
- Le decisioni terapeutiche devono inoltre essere effettuate su base individuale, caso per caso.
- I campioni dei pazienti che contengono anticorpi umani antimurini (HAMA) possono portare a valori erroneamente alti o bassi. Sebbene vengano aggiunti agenti HAMA-neutralizzanti, concentrazioni estremamente alte di HAMA nel siero potrebbero occasionalmente influire sui risultati.

RISULTATI

Calcolo dei risultati

L'analizzatore calcola automaticamente la concentrazione in ciascun campione tramite una curva di calibrazione che viene generata mediante una procedura per la curva master di calibrazione a 2 punti. I risultati sono espressi in pmol/l. Per informazioni, fare riferimento alle corrispondenti Istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

Interpretazione dei risultati

Gli intervalli attesi per il saggio HE4 sono stati ottenuti analizzando 356 individui apparentemente sani in Cina. In questo studio, il 98% delle donne apparentemente sane aveva valori del saggio HE4 uguali o inferiori a 140 pmol/l.

Inoltre, in questo studio il 95% delle donne apparentemente sane prima della menopausa aveva valori del saggio HE4 uguali o inferiori a 70 pmol/l, mentre il 95% delle donne apparentemente sane dopo la menopausa aveva valori del saggio HE4 uguali o inferiori a 140 pmol/l

I risultati variano in base al laboratorio e ciò è dovuto a variazioni nella popolazione e nel metodo di test. È consigliabile che ogni laboratorio stabilisca i propri intervalli attesi.

CARATTERISTICHE DI RENDIMENTO

Precisione

La precisione per il saggio HE4 è stata determinata come descritto in CLSI EP5-A2. Sono stati analizzati in duplicato 3 gruppi di siero umano e 2 controlli con diverse concentrazioni di analita con due analisi indipendenti al giorno per 20 giorni di analisi. I risultati sono riassunti nella tabella seguente:

Campione	Media (pmol/l) (N = 80)	Intra-serie		Inter-serie		Totale	
		SD (pmol/l)	%CV	SD (pmol/l)	%CV	SD (pmol/l)	%CV
Controllo 1	101	4,25	4,22	2,19	2,17	4,78	4,74
Controllo 2	503	19,2	3,81	3,04	0,605	19,4	3,86
Gruppo siero 1	21,2	1,26	5,95	0,74	3,47	1,46	6,89
Gruppo siero 2	151	7,34	4,87	0,67	0,444	7,56	5,01
Gruppo siero 3	1232	25,8	2,09	10,4	0,845	28,3	2,30

Limite del bianco (LoB)

Il parametro LoB per il saggio HE4 è di 5,00 nmol/l.

Limite di rilevamento (LoD)

Il parametro LoD per il saggio HE4 è 15,0 pmol/l.

Limite di quantizzazione (LoQ)

È definito come la concentrazione di HE4 che è possibile misurare con un saggio CV del 20%. Il parametro LoQ per il saggio HE4 è di 20,0 nmol/l.

Intervallo di misurazione

5,00 - 1500 pmol/l. (definito dal limite del bianco e il valore massimo della curva master). I valori al di sotto del limite del bianco sono riportati come < 5,00 pmol/l. I valori al di sopra dell'intervallo di misurazione sono riportati come > 1500 pmol/l.

Linearità

Il saggio è lineare tra 15,0 pmol/l e 1500 pmol/l sulla base di uno studio eseguito con la guida di CLSI EP6-A. Sono stati preparati nove livelli di campioni egualmente distribuiti tramite mescolamento di un campione di siero contenente HE4 1650 pmol/L con un campione di siero contenente HE4 15,0 pmol/l. Il recupero del campione medio era compreso tra il 90% e il 110%.

Confronto dei metodi

Sono stati analizzati 135 campioni totali nell'intervallo compreso tra 21,147 e 1195,635 pmol/l utilizzando il saggio HE4 (y) e un immunodosaggio disponibile in commercio (x). I dati dalle regressioni lineari risultanti sono riepilogati come segue: $y = 1,020 \times -1,931, r^2 = 0,994$.

Specificità analitica

La specificità del saggio è stata ottenuta aggiungendo queste sostanze ai campioni di siero alle concentrazioni indicate La reattività crociata dei saggi è risultata come non rilevabile per Elafina ($\leq 54,5$ nmol/l), SLPI ($\leq 20,8$ nmol/l).

Interferenza di farmaci

I seguenti farmaci non hanno interferito con il saggio fino alle concentrazioni indicate:

Composto	Concentrazione (μg/ml)
Carboplatino	500
Cisplatino	165
Ciclofosfamide	500
Doxorubicina	1,16
Metotrexato	45
Bleomicina	100

Citarrabina	30
Tamoxifene	60
Mitomicina C	75
Vinblastina	1,5
Paclitaxel	3,5
Fluorouracile	500

Interferenza endogena

Le seguenti sostanze non hanno interferito con il saggio fino alle concentrazioni indicate:

- Bilirubina 40 mg/dl
- Emoglobina 2000 mg/dl
- Trigliceridi 1000 mg/dl
- ANA 5 (S/CO)
- RF 1500 IU/ml
- HAMA 30 ng/ml

Note: la concentrazione di ANA è misurata con il kit di analisi ANA Screen (ELISA) di EUROIMMUN.

RIFERIMENTI

1. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidicprotein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
2. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
3. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
4. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-2169.
5. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* 2000;60:6281-6287.
6. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
7. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63: 3695-3700.
8. Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis. *Clin Cancer Res* 2004;10: 3291-3300.
9. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
10. Bingle L, Cross SS, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respiratory Research* 2006; 7, 61-70.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China

Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI

	Consultare le istruzioni per l'uso		Produttore
	Limite di temperatura (Conservare a 2-8 °C)		Data di scadenza
	Contiene quantità sufficiente per		Conservare al riparo dalla luce del sole
	Lato in alto		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Componenti del kit
	Numero di catalogo		Codice lotto

DG/UG/av
Prot. n. 229

ALLEGATO 7

Genova, 02 Marzo 2023

Spettabile
Azienda Ospedaliera
“Sant’Anna e San Sebastiano”
U.O.C. Provveditorato-
Economato
Via F. Palasciano, SNC
81100 CASERTA CE

Oggetto: Procedura negoziata fornitura di test di Immunometria occorrenti alla UOC Patologia Clinica - Integrazione ns. offerta prot. n. 701/2018 e s.m.i., delibera n. 185 del 13/03/2019.

Rif.to : Vs. richiesta Prot. 6490/U de 28/02/2023

Ad integrazione della nostra proposta in oggetto, ci pregiamo di sottoporVi la nostra migliore offerta per gli articoli indicati nel prospetto allegato alla presente (allegato 1).

Precisiamo che i reagenti offerti sono utilizzabili sul sistema MAGLUMI 2000 plus già presente nel Vs. Laboratorio Analisi.

Vi confermiamo le restanti condizioni di fornitura riportate nella nostra offerta in oggetto.

Grati dell’attenzione ed in attesa di un Vs. cortese cenno di riscontro in merito, pregiamo cordiali saluti.

**L’Amministratore Unico
- ALESSANDRO PATER**

MEDICALSYSTEMS.p.A.-Società soggetta alla direzione e al coordinamento di Finsystems S.r.l.

Cod. Fisc. 00248660599 - P. Iva 02405380102 - R.E.A. 250502 - Cap. Soc. € 7.280.000 int. vers. - Registro A.E.E. n. IT08020000000936 - Registro Nazionale Pile ed Accumulatori IT09060P00000691
I Suoi dati personali vengono utilizzati - dal nostro personale dipendente o tramite collaboratori esterni - esclusivamente per finalità amministrative e contabili, anche quando li comunichiamo a terzi. Informazioni dettagliate, anche in ordine ai Suoi diritti, sono riportate su www.medicalsystems.it

OFFERTA ECONOMICA INTEGRATIVA



ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE
relativa alla **DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE** con oggetto:
**DELIBERAZIONE DEL D.G. N. 374 DELL’ 11/05/2022 – LOTTO 31 EX DELIBERAZIONE 185/2019 –
PROVVEDIMENTI ULTERIORI.**

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE 1 (per le proposte che determinano un costo per l’AORN)

Il costo derivante dal presente atto : €9.569,07

- è di competenza dell'esercizio 2023 , imputabile al conto economico 5010105010 - Dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD) da scomputare dal preventivo di spesa che presenta la necessaria disponibilità
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento

Caserta li, 09/03/2023

il Direttore
UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA
Carmela Zito