

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

### НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), 200 тестов. Лот: 57270701

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

### РАЗРАБОТЧИК:

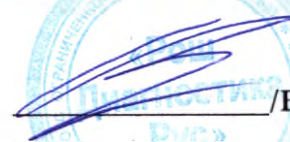
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.  
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Утверждаю

Уполномоченный представитель

ООО «Рош Диагностика Рус»

Дата:



/Воронина И.А.

М.П.

по доверенности  
от 04.02.2021

2021

ООО «Рош Диагностика Рус»

Россия, 115114, Москва  
ул. Летниковская, дом 2, стр. 2  
Бизнес-центр "Вивальди Плаза"

Тел.: +7 (495) 229 69 99  
Факс: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

Roche Diagnostics Rus LLC

2, Letnikovskaya street, bld.2  
Business Center "Vivaldi Plaza"  
115114, Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 69 99  
Fax: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

| REF         |             | Σ   | SYSTEM                                    |
|-------------|-------------|-----|-------------------------------------------|
| 09289267190 | 09289267500 | 200 | cobas e 411<br>cobas e 601<br>cobas e 602 |

## Русский

## Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2550

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 71

## Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения антител (включая класс IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа на S белок SARS-CoV-2.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализатор "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

## Теоретическое обоснование

Вирус SARS-CoV-2, который является возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus. Известно 7 коронавирусов, вызывающих инфекционные заболевания у человека, проявления которых варьируются от легких симптомов ОРВИ до тяжелой дыхательной недостаточности.<sup>1</sup>

SARS-CoV-2 передается от человека к человеку, главным образом, воздушно-капельным путем.<sup>2,3</sup> Инкубационный период (от инфицирования до определяемой вирусной нагрузки) обычно составляет 2–14 дней.<sup>4,5</sup> Повышение вирусной нагрузки до определяемого уровня может сопровождаться появлением признаков и симптомов заболевания, хотя у значительной части инфицированных течение инфекции бессимптомное или с очень легкими проявлениями.<sup>6,7,8</sup> Интервал, в течение которого человек с COVID-19 может быть заразен, пока еще четко не установлен. Тем не менее, описаны случаи передачи вируса от лиц с симптомами, без симптомов и до появления симптомов.<sup>9,10,11</sup>

Геном коронавируса кодирует 4 главных структурных белка: шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N). S-белок представляет собой очень крупный трансмембранный белок, который собирается в тримеры и образует характерные «шипы» на поверхности коронавируса. Каждый S-мономер состоит из N-концевой субъединицы S1 и мембранно-проксимальной субъединицы S2. Вирус проникает в клетку-хозяина путем связывания S-белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), который находится на поверхности клеток разных типов, включая альвеолоциты II типа и эпителиальные клетки слизистой оболочки ротовой полости.<sup>12,13</sup> АПФ-2 работает как рецептор вируса и взаимодействует с рецептор-связывающим доменом (RBD) субъединицы S1.<sup>14,15</sup>

Иммунный ответ организма на инфицирование SARS-CoV-2 обычно включает выработку антител, специфичных к антигенам вируса. Антитела к SARS-CoV-2 класса IgM и IgG появляются в крови почти одновременно.<sup>16</sup> У пациентов с COVID-19 отмечены значимые межличностные различия в уровнях и хронологии появления антител, но медиана сероконверсии составляет приблизительно 2 недели.<sup>17,18,19,20,21</sup> Кроме того, после разрешения заболевания у разных пациентов значительно различаются титры.<sup>22</sup>

Обнаружены антитела к SARS-CoV-2, обладающие сильной нейтрализующей способностью, которая особенно выражена для антител к RBD.<sup>21,23,24</sup> Установлено, что конкуренция антител за связывание RBD с АПФ-2 является надежным маркером для оценки наличия нейтрализующих антител.<sup>25</sup> Разрабатывается множество вакцин для профилактики COVID-19, многие из которых направлены на формирование иммунного ответа к RBD.<sup>26,27,28</sup>

Серологические тесты могут играть важную роль в понимании эпидемиологии вирусной инфекции в общей популяции и в выявлении лиц, которые, по-видимому, ранее не встречались с вирусом и, следовательно, предположительно восприимчивы к нему.

В тесте Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S в качестве антигена используется рекомбинантный белок, представляющий собой рецептор-

связывающий домен (RBD) S-белка. Тест основан на образовании «сэндвич»-комплекса с двумя антигенами, что способствует лучшему количественному определению высокоаффинных антител к SARS-CoV-2. Количественная оценка антителного ответа может использоваться для определения титра специфичных антител и для мониторинга динамики антителного ответа у отдельных пациентов. Показано, что результаты теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S хорошо согласуются с результатами тестов, основанных на методах прямой и суррогатной оценки нейтрализации вируса.

## Принцип метода

Сэндвич-принцип с двумя антигенами. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 20 мкл образца, биотинилированный рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка, и рекомбинантный специфичный антиген SARS-CoV-2, представляющий собой RBD S-белка, меченный рутениевым комплексом<sup>a)</sup>, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как ACOV2S.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 12 мл:  
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 SARS-CoV-2 S-Ar-биотин (серая крышка), 1 флакон, 16 мл:  
Биотинилированный рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена < 0.4 мг/л; HEPES<sup>b)</sup> буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.
- R2 SARS-CoV-2 S-Ar-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (черная крышка), 1 флакон, 16 мл:  
Рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в качестве рекомбинантного антигена, меченный рутениевым комплексом, < 0.4 мг/л; HEPES буфер 50 ммоль/л, pH 7.4; консервант.

b) HEPES = [4-(2-гидроксипиперидин)-этансульфоновая кислота]

## Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



## Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

## Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

## Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

## Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

## Приготовление рабочего раствора

Для профессионального использования.

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

## Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

## Стабильность:

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| в навскрытом виде при 2-8 °C | до окончания указанного срока годности |
| после вскрытия при 2-8 °C    | 12 недель                              |
| на борту анализаторов        | 14 дней                                |

## Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепаринизированная, ЭДТА плазма и плазма с цитратом натрия.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K<sub>2</sub>-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной или K<sub>2</sub>-ЭДТА плазмы.

Критерий: Угловой коэффициент 1.00 ± 0.10 + смещение при 0.8 Е/мл ± 20 %.

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент 0.84 ± 0.10.

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы: < 0.4 Е/мл; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 3 дня при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, бисоиды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменить pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо центрифугировать перед выполнением анализа.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

## Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

## Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 мл
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл, дилуэнт для разведения образца или [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца или [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл, дилуэнт для разведения образца

• Общее лабораторное оборудование

• Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- [REF] 04880283190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
  - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
  - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
  - [REF] 03023150001, WasteLine, мешки для отходов
  - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Дополнительный материал для всех анализаторов:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

## Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

## Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован относительно внутреннего стандартного образца антител к SARS-CoV-2-S компании Roche. Данный стандартный образец представляет собой эквивалентную смесь 2 моноклональных антител, которые связываются с 2 разными эпитопами рецептор-связывающего домена (RBD) субединицы S1 шиповидного белка. 1 нМ этих антител соответствует 20 Е/мл для теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Примечание: определенная единица измерения специфична для теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и не является взаимозаменяемой с единицами измерения других тестов.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки конкретного лота реагента. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. реагента, который находится на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждый 31 день при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 14 дней при использовании одной и той же кассеты на борту анализатора;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

## Контроль качества

Для контроля качества используется PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S. Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты совес и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие

принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

## Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию анализа для каждого образца в Е/мл.

## Интерпретация результатов

| Результат   | Интерпретация                                |
|-------------|----------------------------------------------|
| < 0.80 Е/мл | Отрицательный по анти-SARS-CoV-2-S антителам |
| ≥ 0.80 Е/мл | Положительный по анти-SARS-CoV-2-S антителам |

Примечание: Из-за разнообразия антител полученные значения анти-SARS-CoV-2-S антител могут различаться в зависимости от используемого метода тестирования и примененного стандартного образца. Поэтому результаты, полученные при анализе одного образца с использованием тестов разных производителей, могут отличаться. Если в ходе мониторинга титра антител метод определения был изменен, то значения анти-SARS-CoV-2-S антител, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов. Для цитратной плазмы (1 часть раствора цитрата + 9 частей крови) необходимо учитывать эффект разведения.

## Ограничения — интерференции

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

## Эндогенные вещества

| Соединение          | Испытанная концентрация         |
|---------------------|---------------------------------|
| Билирубин           | ≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл  |
| Гемоглобин          | ≤ 1000 мг/дл или ≤ 10 г/л       |
| Интралипид          | ≤ 2000 мг/дл                    |
| Биотин              | ≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл |
| Ревматоидный фактор | ≤ 1200 МЕ/мл                    |
| IgG                 | ≤ 7.0 г/дл или ≤ 70 г/л         |
| IgA                 | ≤ 1.6 г/дл или ≤ 16 г/л         |
| IgM                 | ≤ 1.0 г/дл или ≤ 10 г/л         |

Критерий: для концентраций 1.0-20 Е/мл отклонение составляет ≤ 20 %. Для концентраций > 20 Е/мл отклонение составляет ≤ 30 %. Для концентраций < 1.0 Е/мл отклонение составляет ≤ 0.2 Е/мл.

При использовании теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S случаи получения ложноотрицательных результатов, обусловленных эффектом высокой дозы (хук-эффектом), не зарегистрированы, но возможность эффекта высокой дозы (хук-эффекта) полностью исключить нельзя.

Действующие вещества фармацевтических препаратов *In vitro* было протестировано 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Интерференция со стороны итраконазола была изучена вплоть до указанной концентрации; никакого влияния на результаты не наблюдалось.

| Вещество    | Испытанная концентрация |
|-------------|-------------------------|
| Итраконазол | 15 мг/л                 |

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

## Противовирусные препараты

| Вещество              | Испытанная концентрация |
|-----------------------|-------------------------|
| Интерферон-альфа-2a   | 14400 МЕ/мл             |
| Интерферон-альфа-2b   | 1000 МЕ/мл              |
| Занамивир             | 0.002 мг/мл             |
| Рибавирин             | 0.247 мг/мл             |
| Осельтамивир          | 0.030 мг/мл             |
| Перамивир             | 0.120 мг/мл             |
| Лопинавир             | 0.240 мг/мл             |
| Ритонавир             | 0.160 мг/мл             |
| Арбидол               | 0.040 мг/мл             |
| Ремдесивир            | 0.040 мг/мл             |
| Актемра (Тоцилизумаб) | 0.128 мг/мл             |

## Антибактериальные препараты

| Вещество      | Испытанная концентрация |
|---------------|-------------------------|
| Левифлоксацин | 0.1 мг/мл               |
| Азитромицин   | 0.1 мг/мл               |
| Цефтриаксон   | 0.8 мг/мл               |
| Меропенем     | 1.20 мг/мл              |
| Тобрамицин    | 0.120 мг/мл             |

## Другие

| Вещество         | Испытанная концентрация |
|------------------|-------------------------|
| Гидроксихлорохин | 0.16 мг/мл              |

Интерференции лекарственных препаратов измерены на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Отрицательный результат теста полностью не исключает возможного наличия SARS-CoV-2-инфекции. Образцы сыворотки или плазмы крови, отобранные в очень раннем периоде (до сероконверсии), могут давать отрицательные результаты. Поэтому данный тест нельзя использовать для диагностики острой инфекции. Также есть сообщения о случаях, когда у пациентов с подтвержденной инфекцией антитела к SARS-CoV-2 не обнаруживались.<sup>21</sup> Более того, сообщалось о снижении титров антител в течение нескольких месяцев после инфицирования. Эта особенность характерна и для других коронавирусов.<sup>29,30,31</sup>

## Пределы и диапазоны измерений

## Диапазон измерений

0.40-250 Е/мл (определяется по значению предела количественного определения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела количественного определения отображаются как < 0.40 Е/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 250 Е/мл (или до 2500 Е/мл для образцов с 10-кратным разведением).

## Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.30 Е/мл

Предел обнаружения = 0.35 Е/мл

Предел количественного определения = 0.40 Е/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95<sup>го</sup> процентиля при  $n \geq 60$  измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с коэффициентом вариации (CV)  $\leq 20$  %. Он был определен с использованием образцов с низкой концентрацией анти-SARS-CoV-2-S антител.

## Разведение

Образцы с концентрациями анти-SARS-CoV-2-S антител выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal или Diluent Universal 2. Рекомендуемый коэффициент разведения составляет от 1:10 до 1:100.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Примечание: антитела к SARS-CoV-2 являются гетерогенными. В некоторых единичных случаях это может привести к нелинейному разведению.

## Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

## Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность была установлена с использованием реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов в рамках протокола (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 1 постановке в день, по 5 повторов на каждый образец, на протяжении 5 дней ( $n = 25$ ). Были получены следующие результаты:

| Анализатор cobas e 411    |                       |                        |                       |                                   |                       |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                           |                       | Повторяемость          |                       | Внутрилабораторная прецизионность |                       |
| Образец                   | Среднее значение Е/мл | Станд. откл. (SD) Е/мл | Коеф. вариации (CV) % | Станд. откл. (SD) Е/мл            | Коеф. вариации (CV) % |
| HSP <sup>c)</sup> 1       | 0.483                 | 0.014                  | 2.8                   | 0.016                             | 3.4                   |
| HSP 2                     | 0.826                 | 0.023                  | 2.8                   | 0.023                             | 2.8                   |
| HSP 3                     | 5.74                  | 0.131                  | 2.3                   | 0.150                             | 2.6                   |
| HSP 4                     | 12.3                  | 0.266                  | 2.2                   | 0.304                             | 2.5                   |
| HSP 5                     | 54.6                  | 1.58                   | 2.9                   | 1.58                              | 2.9                   |
| HSP 6                     | 77.9                  | 1.78                   | 2.3                   | 2.07                              | 2.7                   |
| HSP 7                     | 190                   | 3.03                   | 1.6                   | 3.69                              | 1.9                   |
| PC <sup>d)</sup> ACOV2S 1 | < 0.40                | -                      | -                     | -                                 | -                     |
| PC ACOV2S 2               | 10.8                  | 0.207                  | 1.9                   | 0.230                             | 2.1                   |

c) HSP = образец крови человека (сыворотка/плазма)

d) PC = PreciControl: PC ACOV2S 1 не содержит аналита, поэтому все результаты, полученные для него в ходе испытания, были ниже диапазона измерений (< 0.40 Е/мл),

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

вследствие чего стандартное отклонение и коэффициент вариации не могли быть определены.

| Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602 |                       |                        |                       |                                   |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                       |                       | Повторяемость          |                       | Внутрилабораторная прецизионность |                       |
| Образец                               | Среднее значение Е/мл | Станд. откл. (SD) Е/мл | Коеф. вариации (CV) % | Станд. откл. (SD) Е/мл            | Коеф. вариации (CV) % |
| HSP 1                                 | 0.441                 | 0.007                  | 1.6                   | 0.016                             | 3.7                   |
| HSP 2                                 | 0.933                 | 0.014                  | 1.5                   | 0.022                             | 2.3                   |
| HSP 3                                 | 5.60                  | 0.102                  | 1.8                   | 0.181                             | 3.2                   |
| HSP 4                                 | 12.0                  | 0.189                  | 1.6                   | 0.334                             | 2.8                   |
| HSP 5                                 | 53.2                  | 0.761                  | 1.4                   | 1.46                              | 2.7                   |
| HSP 6                                 | 75.5                  | 1.55                   | 2.1                   | 2.70                              | 3.6                   |
| HSP 7                                 | 183                   | 3.31                   | 1.8                   | 5.13                              | 2.8                   |
| PC ACOV2S 1                           | < 0.40                | -                      | -                     | -                                 | -                     |
| PC ACOV2S 2                           | 10.5                  | 0.118                  | 1.1                   | 0.341                             | 3.3                   |

## Аналитическая специфичность

С помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S были протестированы 1468 образцов, содержащих потенциально перекрестно реагирующие аналиты. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Перекрестной реактивности обнаружено не было. Полученная общая специфичность составила 100 %. Результаты отображены в таблицах ниже:

## Возбудители, родственные SARS-CoV-2

| Тип образцов                                   | N   | Количество реактивных образцов | Специфичность % |
|------------------------------------------------|-----|--------------------------------|-----------------|
| MERS CoV (анти-S1 IgG+)                        | 51  | 0                              | 100             |
| Стандартная панель коронавирусов <sup>е)</sup> | 151 | 0                              | 100             |

е) Препандемические образцы, которые показали серологическую реактивность по крайней мере к 1 из эндемичных штаммов коронавирусов HKU1, NL63, 229E или OC43.

## Возбудители инфекционных заболеваний дыхательных путей

| Тип образцов                           | N  | Количество реактивных образцов | Специфичность % |
|----------------------------------------|----|--------------------------------|-----------------|
| Bordetella pertussis                   | 39 | 0                              | 100             |
| Chlamydia pneumoniae                   | 36 | 0                              | 100             |
| Панель возбудителей ОРВИ <sup>г)</sup> | 21 | 0                              | 100             |
| Энтеровирусы                           | 35 | 0                              | 100             |
| Haemophilus influenzae B               | 75 | 0                              | 100             |
| Вирус гриппа A                         | 40 | 0                              | 100             |
| Вирус гриппа B                         | 45 | 0                              | 100             |
| После вакцинации против гриппа         | 25 | 0                              | 100             |
| Mycoplasma pneumoniae                  | 46 | 0                              | 100             |
| Вирус парагриппа                       | 82 | 0                              | 100             |
| Респираторно-синциальный вирус         | 51 | 0                              | 100             |

г) 21 образец с потенциальной перекрестной реактивностью, отобранный у лиц с симптомами ОРВИ до октября 2019 г.

## Другие возбудители инфекционных заболеваний

| Тип образцов                                 | N   | Количество реактивных образцов | Специфичность % |
|----------------------------------------------|-----|--------------------------------|-----------------|
| Аденовирус                                   | 25  | 0                              | 100             |
| Боррелии                                     | 6   | 0                              | 100             |
| Candida albicans                             | 13  | 0                              | 100             |
| Chlamydia trachomatis                        | 12  | 0                              | 100             |
| ЦМВ, острая форма (IgM+, IgG+)               | 86  | 0                              | 100             |
| E. coli (реактивные по антителам к E. coli)  | 10  | 0                              | 100             |
| ВЭБ, острая фаза (IgM+, VCA IgG+)            | 106 | 0                              | 100             |
| Гонококк                                     | 5   | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита A, острая форма (IgM+)        | 10  | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита A, поздняя стадия (IgG+)      | 15  | 0                              | 100             |
| После вакцинации против вирусного гепатита A | 15  | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита B, острая форма               | 12  | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита B, хроническая форма          | 12  | 0                              | 100             |
| После вакцинации против вирусного гепатита B | 15  | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита C                             | 50  | 0                              | 100             |
| Вирус гепатита E                             | 12  | 0                              | 100             |
| ВИЧ                                          | 10  | 0                              | 100             |
| Вирус простого герпеса, острая форма (IgM+)  | 24  | 0                              | 100             |
| Вирус Т-клеточного лейкоза человека          | 6   | 0                              | 100             |
| Легионелла (IgGAM +)                         | 7   | 0                              | 100             |
| Листерии                                     | 6   | 0                              | 100             |
| Вирус кори                                   | 10  | 0                              | 100             |
| Вирус эпидемического паротита                | 14  | 0                              | 100             |
| Парвовирус B19                               | 30  | 0                              | 100             |
| Plasmodium falciparum (малярийный плазмодий) | 8   | 0                              | 100             |
| Вирус краснухи, острая форма (IgM+, IgG+)    | 12  | 0                              | 100             |
| Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)               | 8   | 0                              | 100             |
| Treponema pallidum (сифилис)                 | 62  | 0                              | 100             |
| VZV (вирус ветряной оспы)                    | 30  | 0                              | 100             |

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

**cobas®**

## Аутоиммунные заболевания

| Тип образцов                        | N  | Количество реактивных образцов | Специфичность % |
|-------------------------------------|----|--------------------------------|-----------------|
| AMA (антимитохондриальные антитела) | 30 | 0                              | 100             |
| ANA (антинуклеарные антитела)       | 17 | 0                              | 100             |
| Гемофилия                           | 15 | 0                              | 100             |
| РА (ревматоидный артрит)            | 10 | 0                              | 100             |
| СКВ (системная красная волчанка)    | 10 | 0                              | 100             |

## Заболевания печени

| Тип образцов                      | N  | Количество реактивных образцов | Специфичность % |
|-----------------------------------|----|--------------------------------|-----------------|
| Алкогольный гепатит/цирроз печени | 13 | 0                              | 100             |
| Лекарственный гепатит/цирроз      | 10 | 0                              | 100             |
| Стеатоз печени                    | 10 | 0                              | 100             |
| Рак печени                        | 10 | 0                              | 100             |
| Невирусное заболевание печени     | 15 | 0                              | 100             |

## Клиническая специфичность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был протестирован 5991 образец. Все образцы были отобраны до октября 2019 года. Был выявлен 1 образец с ложноположительным результатом.

Полученная общая специфичность по результатам внутреннего исследования составила 99,98 %. Нижняя граница 95 % доверительного интервала составила 99,91 %.

| Когорта                       | N    | Количество реактивных образцов | Специфичность % | Нижняя граница 95 % доверительного интервала, % | Верхняя граница 95 % доверительного интервала, % |
|-------------------------------|------|--------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Рутинная диагностика (Европа) | 2528 | 0                              | 100             | 99,85                                           | 100                                              |
| Доноры крови (США)            | 2713 | 1                              | 99,96           | 99,79                                           | 100                                              |
| Доноры крови (Африка)         | 750  | 0                              | 100             | 99,51                                           | 100                                              |
| Всего                         | 5991 | 1                              | 99,98           | 99,91                                           | 100                                              |

## Чувствительность

Всего с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было протестировано 1610 образцов, отобранных у 402 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, подтвержденной с помощью ПЦР, и с наличием симптомов (297 образцов были отобраны у 243 госпитализированных пациентов). У этих пациентов последовательные образцы (1 или более) были отобраны в различное время после подтверждения методом ПЦР.

1423 из протестированных образцов были отобраны через 14 и более дней после постановки диагноза с помощью ПЦР. Из этих 1423 образцов для 1406 образцов результат, полученный с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, составил  $\geq 0,8$  Е/мл и, следовательно, считался положительным. Таким образом, в данной выборке чувствительность составила 98,8 % (95 % ДИ: 98,1-99,3 %).

| Е/мл                      | Дни после постановки диагноза на основе положительного результата ПЦР |      |             |       |       |      |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|-------------|-------|-------|------|
|                           | 0-6                                                                   | 7-13 | 14-20       | 21-27 | 28-34 | > 35 |
| < 0,4                     | 4                                                                     | 16   | 7           | 3     | 0     | 0    |
| 0,4 - < 0,8               | 0                                                                     | 6    | 7           | 0     | 0     | 0    |
| 0,8 - < 1,5               | 2                                                                     | 3    | 4           | 1     | 0     | 0    |
| 1,5 - < 2,5               | 0                                                                     | 2    | 6           | 2     | 0     | 0    |
| 2,5 - < 5                 | 3                                                                     | 10   | 9           | 12    | 10    | 40   |
| 5 - < 10                  | 1                                                                     | 7    | 7           | 15    | 25    | 49   |
| 10 - < 20                 | 0                                                                     | 11   | 19          | 32    | 25    | 62   |
| 20 - < 50                 | 1                                                                     | 13   | 19          | 40    | 38    | 183  |
| 50 - < 100                | 3                                                                     | 9    | 11          | 34    | 48    | 232  |
| 100 - < 150               | 1                                                                     | 4    | 11          | 11    | 21    | 135  |
| 150 - < 200               | 2                                                                     | 4    | 2           | 5     | 11    | 95   |
| 200 - $\leq$ 250          | 3                                                                     | 8    | 0           | 1     | 5     | 47   |
| > 250                     | 15                                                                    | 59   | 28          | 20    | 14    | 77   |
| $\geq 0,8$                | 31                                                                    | 130  | 116         | 173   | 197   | 920  |
| Всего                     | 35                                                                    | 152  | 130         | 176   | 197   | 920  |
| Чувствительность, %       | 88,6                                                                  | 85,5 | 89,2        | 98,3  | 100   | 100  |
| CS <sup>g)</sup> , %      | 86,1                                                                  |      | 98,8        |       |       |      |
| 95 % ДИ <sup>h)</sup> , % | 80,3 - 90,7                                                           |      | 98,1 - 99,3 |       |       |      |

g) CS = кумулятивная чувствительность

h) ДИ = доверительный интервал

Динамику титра исследовали с использованием последовательных образцов, отобранных у отдельных пациентов в период до 126 дней после получения положительного результата ПЦР. Ни в одном из образцов не наблюдалось снижение титра ниже диапазона реактивности.

Динамика титра в образцах пациентов, отобранных по истечении  $\geq 100$  дней после получения положительного результата ПЦР, показана ниже.

| Донор | D*<br>Е/мл | D<br>Е/мл  | D<br>Е/мл  | D<br>Е/мл  | D<br>Е/мл   | D<br>Е/мл  | D<br>Е/мл  | D<br>Е/мл   |
|-------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| 1     | 20<br>20,4 | 23<br>22,2 | 27<br>30,5 | 33<br>47,4 | 36<br>51,7  | 61<br>73,5 | 82<br>87,7 | 103<br>114  |
| 2     | 21<br>36,1 | 24<br>44,3 | 31<br>32,4 | 34<br>48,5 | 37<br>51,4  | 62<br>63,1 | 83<br>73,2 | 104<br>71,9 |
| 3     | 26<br>139  | 34<br>223  | 38<br>186  | 41<br>153  | 45<br>150   | 67<br>198  | 87<br>147  | 106<br>155  |
| 4     | 21<br>32,3 | 30<br>95,3 | 33<br>151  | 36<br>315  | 41<br>374   | 62<br>293  | 83<br>244  | 107<br>214  |
| 5     | 30<br>33,0 | 35<br>29,5 | 38<br>31,2 | 42<br>41,2 | 112<br>59,9 |            |            |             |
| 6     | 20<br>7,88 | 30<br>32,6 | 38<br>26,6 | 62<br>39,2 | 71<br>35,7  | 76<br>40,3 | 86<br>36,0 | 107<br>42,1 |
| 7     | 19<br>20,7 | 22<br>40,4 | 25<br>101  | 29<br>149  | 39<br>115   | 48<br>97,7 | 59<br>115  | 104<br>175  |
| 8     | 15<br>22,1 | 22<br>14,2 | 30<br>37,1 | 37<br>166  | 40<br>136   | 55<br>226  | 79<br>124  | 107<br>96,9 |
| 9     | 34<br>181  | 41<br>148  | 45<br>148  | 52<br>165  | 67<br>152   | 74<br>154  | 87<br>125  | 106<br>119  |

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

| Донор | D*         | D          | D          | D          | D           | D          | D          | D           |
|-------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
|       | Е/мл       | Е/мл       | Е/мл       | Е/мл       | Е/мл        | Е/мл       | Е/мл       | Е/мл        |
| 10    | 26<br>4.42 | 29<br>4.79 | 32<br>4.83 | 35<br>5.21 | 42<br>4.67  | 52<br>5.95 | 73<br>7.28 | 103<br>7.69 |
| 11    | 16<br>305  | 42<br>296  | 78<br>371  | 106<br>408 |             |            |            |             |
| 12    | 28<br>139  | 31<br>162  | 40<br>114  | 44<br>166  | 47<br>141   | 62<br>93.0 | 86<br>69.5 | 103<br>59.1 |
| 13    | 24<br>33.9 | 31<br>45.6 | 38<br>63.7 | 46<br>53.4 | 59<br>47.4  | 74<br>41.8 | 92<br>41.9 | 102<br>42.8 |
| 14    | 25<br>79.8 | 28<br>86.4 | 33<br>120  | 41<br>117  | 47<br>103   | 59<br>108  | 76<br>97.1 | 109<br>105  |
| 15    | 36<br>255  | 52<br>165  | 68<br>126  | 77<br>94.8 | 92<br>122   | 96<br>107  | 106<br>141 | 126<br>162  |
| 16    | 30<br>425  | 44<br>246  | 51<br>379  | 58<br>298  | 73<br>215   | 85<br>169  | 90<br>173  | 104<br>147  |
| 17    | 29<br>220  | 32<br>205  | 40<br>177  | 48<br>141  | 55<br>136   | 76<br>122  | 95<br>116  | 101<br>101  |
| 18    | 31<br>63.6 | 39<br>66.9 | 43<br>53.4 | 53<br>43.4 | 64<br>57.3  | 68<br>48.9 | 92<br>69.7 | 102<br>58.8 |
| 19    | 32<br>94.5 | 46<br>79.5 | 53<br>84.3 | 60<br>71.8 | 68<br>92.1  | 74<br>73.6 | 94<br>78.9 | 102<br>75.8 |
| 20    | 38<br>56.4 | 46<br>84.2 | 68<br>104  | 74<br>106  | 82<br>114   | 99<br>141  | 106<br>152 | 110<br>146  |
| 21    | 31<br>9.4  | 38<br>10.1 | 48<br>8.7  | 52<br>9.0  | 57<br>8.0   | 71<br>8.8  | 92<br>10.4 | 106<br>10.4 |
| 22    | 44<br>54.3 | 49<br>51.0 | 61<br>59.2 | 70<br>56.9 | 117<br>99.8 |            |            |             |
| 23    | 35<br>524  | 42<br>451  | 55<br>416  | 74<br>386  | 81<br>392   | 109<br>345 |            |             |
| 24    | 44<br>669  | 48<br>685  | 51<br>584  | 58<br>605  | 63<br>582   | 73<br>562  | 90<br>591  | 104<br>570  |
| 25    | 36<br>64.0 | 49<br>83.5 | 56<br>78.6 | 69<br>83.9 | 82<br>100   | 89<br>103  | 105<br>121 |             |

\* Дни после получения первичного положительного результата ПЦР.

## Корреляция результатов теста с обнаружением антител, ингибирующих SARS-CoV-2

Были исследованы 534 образца пациентов с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2, охватывающие диапазон от 7 до 210 дней после получения реактивного результата ПЦР. В выборку были включены когорты пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавшим госпитализации (n = 122), и легким течением заболевания после карантина в домашних условиях (n = 412).

Результаты теста были сопоставлены с результатами, полученными при использовании коммерчески доступного качественного теста для in vitro диагностики для обнаружения антител, ингибирующих SARS-CoV-2 (сPass, Genescript, Нидерланды).

В качестве точки принятия медицинского решения (дифференциация неактивных и реактивных результатов) использовалась концентрация 0.8 Е/мл, определенная с помощью теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Была получена следующая корреляция:

|                                |                              | Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2 сPass |                                              |       |
|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|
|                                |                              | Нейтрализация (ингибирование $\geq 20\%$ )                    | Отс. нейтрализации (ингибирование $< 20\%$ ) | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | $\geq 0.8$ Е/мл (реактивный) | 490                                                           | 19                                           | 509   |
|                                | $< 0.8$ Е/мл (нереактивный)  | 4                                                             | 21                                           | 25    |
|                                | Всего                        | 494                                                           | 40                                           | 534   |

|                                                    | Точечная оценка | 95 %ДИ <sup>1)</sup> |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| PPA (процент совпадения положительных результатов) | 99.19 %         | 97.94–99.78 %        |
| NPA (процент совпадения отрицательных результатов) | 52.50 %         | 36.13–68.49 %        |
| PPV (положительная прогностическая значимость)     | 96.27 %         | 94.90–97.28 %        |
| NPV (отрицательная прогностическая значимость)*    | н/п             | н/п                  |

<sup>1)</sup> ДИ = доверительный интервал

\* Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S дополнительно повысило PPV:

|                                |                | Тест суррогатной оценки нейтрализации вируса SARS-CoV-2 |                                              |       |
|--------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|
|                                |                | Нейтрализация (ингибирование $\geq 20\%$ )              | Отс. нейтрализации (ингибирование $< 20\%$ ) | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | $\geq 15$ Е/мл | 439                                                     | 4                                            | 443   |
|                                | $< 15$ Е/мл    | 55                                                      | 36                                           | 91    |
|                                | Всего          | 494                                                     | 40                                           | 534   |

|      | Точечная оценка | 95 % ДИ       |
|------|-----------------|---------------|
| PPA  | 88.87 %         | 85.76–91.50 % |
| NPA  | 90.00 %         | 76.34–97.21 % |
| PPV  | 99.10 %         | 97.74–99.64 % |
| NPV* | н/п             | н/п           |

\* Анализ оценивал только PPV, все включенные в анализ образцы были получены от пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Это исследование показало, что в образцах с концентрацией  $\geq 15$  Е/мл вероятность обнаружения антител, ингибирующих SARS-CoV-2, составляет 99.10 %, что определено с помощью стандартного теста для выявления ингибирующих антител.

## Корреляция результатов теста с нейтрализующей способностью сыворотки

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S сравнивали с тестом на основе псевдовируса VSV (вирус везикулярного стоматита) для определения нейтрализующей способности.<sup>32</sup> Результаты для 15 клинических образцов, полученных у разных пациентов, обобщены в следующей таблице:

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

**cobas®**

|                                |            | Тест для определения нейтрализации на основе псевдо-вируса |                |               |
|--------------------------------|------------|------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
|                                |            | Положительный                                              | Неопределенный | Отрицательный |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | ≥ 0.8 Е/мл | 12                                                         | 0              | 0             |
|                                | < 0.8 Е/мл | 1                                                          | 1              | 1             |

Согласованность положительных результатов: 92.3 %

Расчет прогностических значений не проводился в связи с низким количеством образцов и связанным с этим отсутствием статистической значимости.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании применения тоцилизумаба образцы госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелой пневмонией<sup>33</sup> были проанализированы для оценки нейтрализующей способности с помощью функционального теста *in vitro* для определения нейтрализации цельного вириона (Viroclinics, Нидерланды) и титров антител к RBD SARS-CoV-2 S1 (тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S). Полученные результаты определения нейтрализации были сопоставлены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение проводилось только для группы плацебо, чтобы избежать возможного влияния потенциальных эффектов лечения.

Когорта выборки включала 206 образцов, отобранных у 111 пациентов, госпитализированных с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2 и тяжелым течением пневмонии COVID-19. У каждого пациента было отобрано до 3 образцов, охватывающих первичный визит (медиана: 11 дней с момента появления симптомов, диапазон: 2–30 дней) и 28 или 60 дней после включения в исследование. Наличие 80 %-й нейтрализации (NT80) при разведении образца 1:8 или выше оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*. Сравнение с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных качественных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для определения наличия антител, специфичных к RBD (0.8 Е/мл, точка принятия медицинского решения для выявления реактивных результатов), а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

|                                |                           | Нейтрализация цельного вириона |                    |       |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------|-------|
|                                |                           | Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)     | Отс. нейтрализации | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | ≥ 0.8 Е/мл (реактивный)   | 187                            | 1                  | 188   |
|                                | < 0.8 Е/мл (нереактивный) | 6                              | 12                 | 18    |
|                                | Всего                     | 193                            | 13                 | 206   |

|       | Точечная оценка | 95 % ДИ     |
|-------|-----------------|-------------|
| PPA   | 96.9 %          | 93.4–98.9 % |
| NPA   | 92.3 %          | 64.0–99.8 % |
| PPV   | 99.5 %          | 97.1–100 %  |
| NPV** | н/п             | н/п         |

\*\* Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV:

|                                |           | Нейтрализация цельного вириона |                    |       |
|--------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------------|-------|
|                                |           | Нейтрализация (NT80 ≥ 1:8)     | Отс. нейтрализации | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | ≥ 15 Е/мл | 164                            | 0                  | 164   |
|                                | < 15 Е/мл | 29                             | 13                 | 42    |
|                                | Всего     | 193                            | 13                 | 206   |

|       | Точечная оценка | 95 % ДИ     |
|-------|-----------------|-------------|
| PPA   | 85.0 %          | 79.1–89.7 % |
| NPA   | 100 %           | 75.3–100 %  |
| PPV   | 100 %           | 97.8–100 %  |
| NPV** | н/п             | н/п         |

\*\* Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании, вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией ≥ 15 Е/мл составляла 100 %, что определено с использованием примененного метода оценки нейтрализации цельного вириона.

В исследовании института Vitalant Research Institute (Калифорния, США), посвященном исследованию нейтрализующей способности реконвалесцентной плазмы крови пациентов с COVID-19, *in vitro* нейтрализация цельного вириона (тест PRNT (реакция нейтрализации) производства BROAD Institute, США) оценивалась в плазме крови, отобранной у доноров, выздоравливающих после инфекции SARS-CoV-2. Наличие 50 %-й нейтрализации (NT50) при разведении образца > 1:20 оценивалось как функциональная нейтрализация вируса *in vitro*.

390 донорских образцов, включая панели перекрестно и продольно отобранных образцов, были проанализированы и сравнены с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Сравнение с результатами теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S было выполнено путем применения двух различных пороговых значений, одно из которых представляет собой точку принятия решения для определения наличия антител, специфичных к RBD (0.8 Е/мл, точка принятия медицинского решения для выявления реактивных результатов), а другое было определено на основе оптимизированной корреляции с обнаружением эффектов ингибирования (15 Е/мл).

|                                |                           | BROAD PRNT                  |                    |       |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|
|                                |                           | Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20) | Отс. нейтрализации | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | ≥ 0.8 Е/мл (реактивный)   | 356                         | 4                  | 360   |
|                                | < 0.8 Е/мл (нереактивный) | 2                           | 28                 | 30    |
|                                | Всего                     | 358                         | 32                 | 390   |

|       | Точечная оценка | 95 % ДИ     |
|-------|-----------------|-------------|
| PPA   | 99.4 %          | 98.0–99.9 % |
| NPA   | 87.5 %          | 71.0–96.5 % |
| PPV   | 98.9 %          | 97.2–99.7 % |
| NPV** | н/п             | н/п         |

\*\* Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

Применение порогового значения 15 Е/мл к результатам теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S привело к получению 100 %-й PPV (95 % ДИ: 98.9–100 %):

|                                |           | BROAD PRNT                  |                    |       |
|--------------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------|-------|
|                                |           | Нейтрализация (NT50 ≥ 1:20) | Отс. нейтрализации | Всего |
| Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | ≥ 15 Е/мл | 331                         | 0                  | 331   |
|                                | < 15 Е/мл | 27                          | 32                 | 59    |
|                                | Всего     | 358                         | 32                 | 390   |

|     | Точечная оценка | 95 % ДИ     |
|-----|-----------------|-------------|
| PPA | 92.5 %          | 89.2–95.0 % |
| NPA | 100 %           | 89.1–100 %  |

|       | Точечная оценка | 95 % ДИ    |
|-------|-----------------|------------|
| PPV   | 100 %           | 98.9–100 % |
| NPV** | н/п             | н/п        |

\*\* Прогнозирование отсутствия нейтрализации на основе отсутствия антител, специфичных к RBD, не рекомендуется, поскольку нейтрализующие антитела могут быть направлены и на другие белки, помимо RBD. Следовательно, оценка NPV неприменима.

В этом исследовании реконвалесцентной плазмы крови вероятность *in vitro* нейтрализации SARS-CoV-2 для образцов с концентрацией  $\geq 15$  Е/мл составляла 100 % (95 % ДИ: 98.9–100 %), что определено с использованием примененного метода PRNT.

Скрининг реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19

Тест Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S был включен в разрешение на использование в экстренных случаях (EUA), выданное FDA США для экстренного использования реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.<sup>34</sup> Тест был одобрен для использования с целью определения реконвалесцентной плазмы с высоким титром антител к SARS-CoV-2 для производства COVID-19-реконвалесцентной плазмы. В качестве порогового значения для выявления COVID-19-реконвалесцентной плазмы с высоким титром антител FDA США определило титр  $\geq 132$  Е/мл.

Настоящее EUA будет действовать до тех пор, пока в соответствии с разделом 564(b)(2) Инициативы ACT не будет опровергнуто наличие обстоятельств, определяющих выдачу разрешения на экстренное использование лекарственных препаратов и биологических продуктов во время пандемии COVID-19, или пока EUA не будет аннулировано в соответствии с разделом 564(d) Инициативы ACT. Актуальная информация представлена на веб-сайте FDA США.

#### Список литературы

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;168:106026.
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.

- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- Lou B, Li T-Q, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- Tuailon E, Bolleré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID-19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadh R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol* 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.
- Mukharjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- Wu L-P, Wang N-C, Cheng Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - Emerging Infectious Diseases Journal - CDC. [cited 2020 Jul 16]. Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article)
- Meyer B, Tomiani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological immunoassay. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080679>.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

33 Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. 2020, Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia, medRxiv 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

34 FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

## Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) для определения используемых символов):

|            |                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------|
| CONTENT    | Состав набора                                               |
| SYSTEM     | Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты |
| REAGENT    | Реагент                                                     |
| CALIBRATOR | Калибратор                                                  |
| →          | Объем для растворения                                       |
| GTIN       | Номер в системе международной торговли                      |

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

### Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения антител (включая класс IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа на S белок SARS-CoV-2.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Специфичность назначения

Тест также предназначен для оценки поствакцинального иммунитета.

### Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения антител (включая класс IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в сыворотке и плазме крови человека. Тест предназначен для оценки адаптивного гуморального иммунного ответа на S белок SARS-CoV-2.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Тест также предназначен для оценки поствакцинального иммунитета.

### Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

### Побочные действия

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

### pH

M:  $7.4 \pm 0.05$

R1: 7,3 - 7,5 (25 °C)

R2: 7,3 - 7,5 (25 °C)

### Плотность

M:  $1,01 \text{ г/см}^3 \pm 5\%$

R1: 0,918 – 1,122 г/см<sup>3</sup>

R2: 0,918 – 1,122 г/см<sup>3</sup>

### Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепаринизированная, K2-, K3-ЭДТА плазма и плазма с цитратом натрия.

Можно использовать пробирки для исследования плазмы крови с Li-гепарином и K2-ЭДТА с разделительным гелем.

Капиллярная кровь, собранная в пробирки для отбора сыворотки крови, Li-гепаринизированной или K2-ЭДТА плазмы.

Критерий: Угловой коэффициент  $1.00 \pm 0.10$  + смещение при 0.8 Е/мл  $\pm 20\%$ .

Для нативных образцов плазмы, отобранных в пробирки с цитратом натрия: угловой коэффициент  $0.84 \pm 0.10$ .

Для образцов, полученных из капиллярной крови: отрицательные образцы:  $< 0.4 \text{ Е/мл}$ ; реактивные образцы: степень извлечения в пределах 70-130 % от значения в сыворотке крови.

При использовании устройств для сбора образцов, содержащих жидкие антикоагулянты, наблюдается эффект разведения, приводящий к снижению значений (Е/мл) в отдельных анализируемых образцах. Для сведения к минимуму эффекта разведения необходимо полностью заполнять соответствующие устройства для сбора образцов в соответствии с инструкциями производителя.

Стабильность: 3 дня при 15-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C ( $\pm 5$  °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

В образцы не следует впоследствии вносить химические реагенты (например, биоциды, антиоксиданты или вещества, которые могут изменять pH или ионную силу образца), чтобы избежать ошибочных результатов.

Образцы, содержащие осадок, и оттаявшие образцы необходимо отцентрифугировать перед выполнением анализа.

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контрольные материалы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Характеристики теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S для образцов трупной крови и биологических жидкостей, помимо сыворотки и плазмы крови, не установлены.

Данный тест не предназначен для скрининга потенциальных доноров.

Данный тест не предназначен для отбора потенциальных доноров иммунокомпетентной плазмы.

Примечание: на территории РФ клинические испытания с использованием капиллярной крови не проводились. Соответственно применение данного теста с использованием капиллярной крови не одобрено в России

**Корреляция между единицами (Е) теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и «единицами связывающих антител» (ЕСА) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2**

Производителем установлена корреляция между единицами измерения (Е) для теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S и единицами «binding antibody units» (BAU) первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулина к SARS-CoV-2. Математическое преобразование специфических единиц (Е) Рош в единицы «binding antibody units» (BAU) международного стандартного образца ВОЗ описывается следующей формулой:  $E_{\text{Roche}} = 0,972 \cdot \text{BAU}$  (доверительный интервал 95%: 0.956 до 0.987). Такое преобразование находится в пределах обычной погрешности теста, и поэтому

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке используемые производителем специфические единицы Е/мл теста Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, можно считать эквивалентными единицам ВАУ/мл первого международного стандартного образца ВОЗ для иммуноглобулинов к SARS-CoV-2.

Для пересчета единиц измерения на территории РФ рекомендуется использовать формулу:  
Е/мл = 0,972ВАУ/мл

## Стабильность

Хранить при 2-8 °С. Срок хранения невскрытого набора с реагентами – до конца срока годности, максимально 7 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

## Воспроизводимость

Максимальный коэффициент вариации не более 17%.

## Тест на открытие

Восстановление смешанных в равных количествах образцов 1 (РС 1) и 2 (РС 2) соответствует критерию приемлемости и находится в пределах 10%.

## Интерсепт

| Интерсепт | Диапазон концентраций, Е/мл |
|-----------|-----------------------------|
| 20%       | 28,4 – 79,7                 |
| 50%       | 105 – 153                   |
| 80%       | 178 – 226                   |

## Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0.35 Е/мл

## Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), 200 тестов. Лот: 57270701

## Упаковка

### Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): не более 84 мм x 37 мм x 105 мм

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 20 мл

Толщина стенки флакона: не менее 0,5 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

**Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:**

Длина x ширина x высота: 28мм ± 0,2мм x 28мм ± 0,2мм x 19,9 мм

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка:

Вес: 144 г ± 5%

Кассета упакована в картонную коробку (длина x ширина x высота): 98 мм ± 5% x 45 мм ± 5% x 115 мм ± 5%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии

соблюдения правил транспортировки. Изделия упакованы герметично.

## Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

| Символ | Определение                            | Символ | Определение                               |
|--------|----------------------------------------|--------|-------------------------------------------|
|        | Номер по каталогу                      |        | Опасность для здоровья                    |
|        | Производитель                          |        | QR-код                                    |
|        | Содержимое набора                      |        | Глобальный номер предмета торговли (GTIN) |
|        | Содержит достаточно для n-испытаний    |        | Номер лота                                |
|        | Только для диагностики in vitro        |        | Срок годности                             |
|        | Знак CE                                |        | Дата изготовления                         |
|        | Температурные ограничения              |        | Знак «Вверх»                              |
|        | Внимание, см. инструкцию по применению |        |                                           |

## Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Коды опасности (H317, P261, P272, P280, P333+P313, P362+P364, P501)
6. Состав
7. Содержит достаточно для 200 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики in vitro
9. CE-маркировка
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Знак: Опасность для здоровья
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Номер лота
16. Срок годности
17. Дата производства
18. Логотип изготовителя
19. Обозначение, какая из сторон должна быть сверху

## Маркировка кассеты

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. Логотип изготовителя
11. Знак: Опасность для здоровья
12. Код опасности (H317)
13. ACN (номер теста)

#### Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), 200 тестов. Лот: 57270701

Регистрационное удостоверение № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro  
Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception\_dia@roche.com

Кат. номер 09289267190

#### Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

#### Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

#### Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

#### Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

#### Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Anti SARS-CoV-2 S cobas e analyzers/ACOV2S), 200 тестов. Лот: 57270701 с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

#### Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

#### Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

#### Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

Приложение 1. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

**НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ**  
ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО  
ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ  
ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ  
ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ.  
КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ  
ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ,  
СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их  
работой, нужно обращаться к Уполномоченному  
представителю производителя на территории РФ:  
Общество с ограниченной ответственностью «Рош  
Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031,  
Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс:  
(495) 229-62-64

### Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них  
регулируется гражданским правом. Рекламация может  
предъявляться только по таким вопросам, которые не  
являлись предметом приемки товара, произведенной в  
соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия,  
необходимо обратиться к Уполномоченному представителю  
производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или  
уполномоченному представителю производителя.

Производитель:

«Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")  
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany  
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Уполномоченный представитель производителя:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош  
Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)  
107031, Москва, Трубная площадь, д.2  
Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

### \*Примечание:

\*Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

cobas e411: Анализатор иммунохимический  
электрохемилуминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с  
принадлежностями, производства "Рош Диагностика  
ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ  
2007/00478

cobas e602: Платформа модульная для биохимического и  
иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в  
различных конфигурациях, с принадлежностями,  
производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия,  
регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764  
(состоит из модулей cobas 502/c701/702 и cobas e602,  
cobas e801)

cobas e601: Платформа модульная для биохимического и  
иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в  
различных конфигурациях, с принадлежностями,  
регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050,  
производства Roche Diagnostics GmbH, Германия (состоит  
из модулей cobas c501 и cobas e601)

Используется совместно с:

Набор контрольных сывороток для контроля качества  
определения общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 в  
сыворотке и плазме крови иммунохемилуминесцентным  
методом для анализаторов и модулей иммунохимических  
cobas e (PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S cobas e  
analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ",  
Германия

Набор калибраторов для количественного определения  
общих антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и  
плазме крови иммунохемилуминесцентным методом на  
анализаторах и модулях иммунохимических cobas e  
(CalSet Anti-SARS-CoV-2 S cobas e analyzers),  
производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

*Воскресенский Л. Л.*

по доверенности  
от 04.02.2021



*15*  
Всего пронумеровано,  
прошнуровано и  
скреплено печатью  
листа (ов)