



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 12. NOV. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), вариант исполнения 60 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

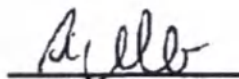
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

**Date: 11 November 2021
i.V.**


Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

REF		Σ	SYSTEM
08846693190	08846693500	60	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1670

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 179

Пожалуйста, обратите внимание

Уровень фосфорилированного тау-белка (181P) (pTau) в исследуемом образце, определенный с помощью тестов разных производителей, может варьироваться в зависимости от различий в методах тестирования и реагентах. Значения, определенные с помощью различных методов тестирования и на разных платформах cobas e, не являются взаимозаменяемыми.

Обратите внимание, что из-за адгезивных свойств белка β -амилоида (1-42) пороговое значение для соотношения pTau/A β 42 (рассчитано на основе результатов тестов Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II), приведенное в настоящем документе, действительно только в том случае, если строго соблюдается необходимая процедура преаналитической обработки (описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II).

Все технические характеристики были получены с использованием замороженного материала спинномозговой жидкости (СМЖ).

Положительный результат определения pTau в СМЖ не позволяет установить диагноз болезни Альцгеймера (БА) и всегда должен интерпретироваться в сочетании с клиническими данными.

Назначение

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фосфорилированного тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (МЦ) в качестве вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.
2. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА и других причин когнитивных нарушений, при которых положительный и отрицательный результаты определения в СМЖ согласуются с положительным и отрицательным результатами сканирования амилоидной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

Ограничения к применению

- Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.
- Положительный результат теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и/или положительный результат соотношения теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF к Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
- Безопасность и эффективность теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ «ECLIA» предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Тау-белок (тубулин-ассоциированная единица) является одним из двух отличительных признаков БА, помимо β -амилоида (1-42). Тау обнаруживается в виде 6 молекулярных изоформ в мозге человека. Эти изоформы кодируются одним геном на хромосоме 17 и генерируются путем альтернативного сплайсинга его пре-мРНК. Тау из всех этих изоформ называется общим тау (tTau). Наиболее распространенной посттрансляционной модификацией тау-белков является фосфорилирование. Фосфорилирование изменяет форму молекулы тау и регулирует ее биологическую активность. Во время нейродегенерации патологическое фосфорилирование приводит к образованию внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из тау-белка, подвергшегося гиперфосфорилированию, и сформированных агрегатов гиперфосфорилированных тау-белков, называемых фосфо-тау (pTau).^{1,2}

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для обнаружения белка или фрагментов тау-белка, фосфорилированного на треоине 181 в СМЖ человека.

Клиническая значимость pTau

При БА многочисленные исследования показывают, что, несмотря на то что уровень β -амилоида (1-42) в СМЖ снижается примерно вдвое по сравнению с контрольной группой, уровень pTau 181 в СМЖ увеличивается примерно в 2-3 раза у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту.^{3,4} Высокие уровни pTau в СМЖ также связаны с более быстрым прогрессированием заболевания от МЦ до БА с более быстрым снижением когнитивных функций у пациентов с БА⁵ и в случаях легкой деменции при БА.⁶

Биомаркер pTau в СМЖ может быть полезен при выявлении вероятного прогрессирования МЦ до БА⁷ и обладает наибольшей эффективностью при использовании в комбинации с β -амилоидом СМЖ (1-42).

Использование биомаркеров БА было включено в новые единые диагностические показатели исследования БА, МЦ и доклинической БА, предложенные Национальным институтом старения (NIA) и Ассоциацией болезни Альцгеймера. Эти новые критерии учитывают, что деменция при БА является частью целого ряда клинических и биологических явлений.^{8,9} Новые критерии Международной рабочей группы 2 (IWG 2) рекомендуют использовать биомаркеры СМЖ или ПЭТ-визуализацию для оценки пациентов с БА.¹⁰ В Европе Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) опубликовал ряд положительных заключений об использовании биомаркеров для диагностики БА с целью расширения клинических исследований доклинической деменции и БА легкой и средней степени тяжести.^{11,12}

Принцип метода

Принцип «сэндвича». Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное для фосфорилирования в треоине 181 (11H5V1) и моноклональное Тау-специфичное антитело (PC1C6), меченое рутениевым комплексом[®] вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 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.

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил) рутениевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка pTau.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином 0.72 мг/мл; консервант.
- R1** Анти-pTau-Ab-биотин (серая крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к pTau (кролика/мышинное), 2.5 мг/л; ТРИС^{b)} буфер > 14 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2** Анти-Tau-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Моноклональное антитело к pTau (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; ТРИС-буфер > 14 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

b) Трис(гидроксиметил)аминометан

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

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 реагента

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 нескрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
в открытом виде при 2-8 °C	8 недель
на борту анализатора	28 дней

Сбор и подготовка материала для исследования

Следует использовать только пробирки для образцов, изготовленные из полипропилена (ПП), и отобранные образцы СМЖ. Не используйте пробирки из стекла, полистирола (ПС) или других материалов.

В случае если соотношение pTau/Abeta42 предназначено для использования с предусмотренным пороговым значением, следуйте процедуре преаналитической обработки для сбора и измерения образцов СМЖ, описанной в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II (REF 08821909190), в противном случае предусмотренное пороговое значение для соотношения pTau/Abeta42 неприменимо.

Это ограничение не применимо для pTau в качестве единичного маркера.

Стабильность образцов спинномозговой жидкости: 14 дней при 2-8 °C, 5 дней при 20-25 °C.

Не используйте образцы СМЖ с гемолизом, окрашенные в красный цвет.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

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.

Если образцы не используются, храните их в закрытом виде.

Состав набора

См. раздел «Реагенты – рабочие растворы».

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 07357044190, CalSet Phospho-Tau (181P), для 4 x 1.0 мл
- REF 07357052190, PreciControl Phospho-Tau (181P), 6 x 1.0 мл
- REF 63.614.625, пробирка с двойным дном с низким связыванием 2.5 мл, Sarstedt (для сбора СМЖ)

Общее лабораторное оборудование

Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

- 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 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- 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 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, 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.

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

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: этот метод был стандартизирован относительно очищенного стандартного образца tau(172-205)[pThr181]амид, надежно количественно определенного с помощью аминокислотного анализа (AAA). Значения калибратора основаны на взвешенном стандартном образце pTau, который прослеживается до эталонных калибраторов аминокислот NIST.

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 находился 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:

- каждые 4 недели при использовании одного и того же лота реагента;

- каждые 7 дней (при использовании одного и того же реагента на борту анализатора);
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Phospho-Tau (181P).

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

Особое внимание необходимо уделить тому, чтобы точность и прецизионность результатов тестирования находились в допустимых пределах. Помимо соответствия заданным целевым диапазонам PreciControl Phospho-Tau (181P), необходимо убедиться, что систематическое смещение относительно заданного целевого значения находится в пределах $\pm 10\%$, коэффициент вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 10\%$, а максимальная суммарная погрешность (TE) находится в пределах $\pm 26.5\%$ ($TE = |\text{смещение}| + 1.65 \cdot CV$). Для контроля качества рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение.

Для тех пользователей, которые не знакомы со специальной настройкой и применением КК, подробная информация приведена в брошюре «Руководство: внедрение правил статистического контроля качества» ("Guidance: Statistical Quality Control Rule Implementation") на английском языке, которая доступна на веб-сайте dialog.roche.com. В этой брошюре, помимо другой полезной информации, объясняется, например, как проверить, находится ли максимальная суммарная погрешность в допустимом диапазоне на основе локальных результатов КК.

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.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Расчеты

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе в пг/мл.

Ограничения – интерференция

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	≤ 0.51 мкмоль/л или ≤ 0.03 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.0031 ммоль/л или ≤ 5 мг/дл
Интралипид	≤ 10 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 4 МЕ/мл
IgG	≤ 0.02 г/дл
IgA	≤ 0.002 г/дл
IgM	≤ 0.0005 г/дл
Альбумин	≤ 0.05 г/дл

Степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/мл.

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрации рТau до 300 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация мг/л
Ацетаминофен	156
Ацетилцистеин	150
Ацетилсалициловая кислота	30
Ампициллина натриевая соль	75
Аскорбиновая кислота	52.5
Цефокситин	750
Циклоспорин	1.8
Доксициклин	18
Гепарин	1100 МЕ/л
Ибупрофен	219
Итраконазол	0.06
Леводопа	7.5
Метилдопа + 1.5	22.5
Метронидазол	123
Фенилбутазон	107
Рифампицин	48
Теofilлин	60

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/мл.

Кроме того, было испытано 15 отдельных лекарственных веществ, перечисленных ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Вещество	Испытанная концентрация мг/л
Аторвастатин	0.75
Клопидогрель	0.3
Дигоксин	0.039
Донепезил	30
Эсциталопрам	0.192
Эзомерпазол	6.9
Фуросемид	15.9
Галантамин	250
Гидрохлоротиазид	1.13
Лизиноприл	0.246
Мемантин	0.117
Метформин	12
Метопролол	1.5
Ривастигмин	45
Симвастатин	1.68

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/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.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

8-120 пг/мл (определяется по значению предела количественного обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела количественного обнаружения определяются как < 8 пг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 120 пг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 4 пг/мл

Предел обнаружения = 8 пг/мл

Предел количественного определения = 8 пг/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^{го} перцентиля 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 - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной прецизионностью CV $\leq 20\%$.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
СМЖ человека 1	15.6	0.262	1.7	0.400	2.6
СМЖ человека 2	20.5	0.371	1.8	0.662	3.2
СМЖ человека 3	26.8	0.294	1.1	0.410	1.5

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**[®]

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
СМЖ человека 4	31.1	0.322	1.0	0.479	1.5
СМЖ человека 5	57.8	0.851	1.5	1.61	2.8
СМЖ человека 6	92.2	0.954	1.0	1.83	2.0
СМЖ человека 7	104	0.982	0.9	2.07	2.0
PC ^{c)} pTau 1	12.9	0.143	1.1	0.215	1.7
PC pTau 2	45.9	0.517	1.1	0.777	1.7

c) PC = контрольный материал PreciControl

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
СМЖ человека 1	16.4	0.258	1.6	0.327	2.0
СМЖ человека 2	21.9	0.359	1.6	0.539	2.5
СМЖ человека 3	27.9	0.306	1.1	0.478	1.7
СМЖ человека 4	32.1	0.358	1.1	0.502	1.6
СМЖ человека 5	59.0	0.626	1.1	1.35	2.3
СМЖ человека 6	95.1	0.931	1.0	2.09	2.2
СМЖ человека 7	107	1.27	1.2	2.38	2.2
PC pTau1	14.6	0.171	1.2	0.249	1.7
PC pTau 2	49.7	0.372	0.7	0.945	1.9

Аналитическая специфичность

Тест является высокоспецифичным для фосфо-тау (181P) человека. Была обнаружена следующая потенциальная перекрестная реактивность:

Перекрестно реагирующее вещество	Испытанная концентрация пг/мл	Перекрестная реактивность %
Tau(172-205)амид	1300	0.9

Клинические характеристики

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона.

Примечание: клинические характеристики были получены с использованием V1 теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF 07357036190), который коррелирует с V2 теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF 08846693190). В исследовании сопоставления внутренних методов (N = 129) наблюдаемый коэффициент корреляции Пирсона составил 0.999.

Выявление пациентов с риском снижения когнитивных функций

В ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002530) на основе образцов, полученных в ходе исследований ADNI1/GO/2, измеренных с помощью теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF 07357036190), оценивали способность единичного биомаркера

pTau, а также соотношения биомаркеров pTau/Abeta42 выявлять пациентов с более высоким и более низким риском снижения когнитивных функций, которые определяли по изменению клинического показателя в течение 2-летнего периода.¹³ Популяция первичного анализа включала в общей сложности 619 пациентов из когорт с ранними (EMCI, 277) и поздними умеренными когнитивными нарушениями (LMCI, 342) с доступными исходными измерениями с помощью теста Elecsys CSF. Для каждого из этих пациентов также были доступны исходные оценки клинических показателей по Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB) и Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Средний возраст 619 пациентов составлял 72 года (диапазон 54-91 год), 41 %/59 % составляли женщины/мужчины, среднее время обучения составляло 16 лет (диапазон 6-20 лет) и 51 %/39 %/11 % были носителями аллелей 0/1/2 ApoE4. Средние значения (стандартное отклонение, SD) клинических показателей были следующими: CDR-SB — 1.5 (0.9) в начале исследования, 2.3 (2.1) через 2 года наблюдения; MMSE — 27.7 (1.8) в начале исследования, 26.6 (3.3) через 2 года наблюдения. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) концентрации маркеров CSF Elecsys в начале исследования была следующей: pTau — 24.0 (12.0) пг/мл; Abeta42 — 837.7 (410.2) пг/мл.

Способность биомаркеров различать пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций (измеряется по колебаниям CDR-SB или MMSE) оценивали с помощью линейных моделей со смешанными эффектами в течение 2 лет. Модели были скорректированы с учетом возраста, пола, времени обучения и исходного значения соответствующего клинического показателя. Пороговые значения для pTau и pTau/Abeta42 были определены в исследовании RD002145.

Из-за различных преаналитических процедур между BIOFINDER и ADNI промежуточное исследование RD002475 было использовано для корректировки пороговых значений от Biofinder до ADNI на основе оптимизации для согласованности с амилоидной ПЭТ. При использовании указанных пороговых значений (см. раздел ниже) среднее изменение клинических показателей (CDR-SB; MMSE) на основе модели между исходным уровнем и 2 годами в биомаркер-отрицательной группе (эффект (1)) и разница в изменении клинических показателей между биомаркер-положительной и -отрицательной группами (эффект (2)) были следующими:

Клинический показатель	Биомаркер	Эффект (1)	Эффект (2)
		Расчет (95 % ДИ) ^{d)}	Оценка (95 % ДИ)
CDR-SB	pTau	0.48 (0.34, 0.62)	1.00 (0.78, 1.21)
	pTau/Abeta42	0.17 (0.02, 0.32)	1.42 (1.21, 1.62)
MMSE	pTau	-0.43 (-0.69, -0.18)	-1.80 (-2.20, -1.40)
	pTau/Abeta42	-0.08 (-0.36, 0.20)	-2.17 (-2.56, -1.77)

d) Доверительный интервал

И единичный маркер pTau, и соотношение pTau/Abeta42 различали пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций в течение 2 лет. Соотношение pTau/Abeta42 показало высокую эффективность. Например, изменение CDR-SB и MMSE в течение 2 лет между биомаркер-положительной и -отрицательной группами в соответствии с соотношением pTau/Abeta42 отличалось более чем на 1 и -2.5 единицы (нижний доверительный интервал эффекта (2)) соответственно. Соотношение биомаркер-отрицательных пациентов не показало изменения CDR-SB и MMSE за 2 года более чем на 0.5 и -0.5 (верхний предел доверительного интервала эффекта (1)) соответственно. Эти результаты не изменились после дополнительной корректировки на генотип ApoE4 (количество аллелей E4).

График временной динамики изменения CDR-SB в течение 2 лет для классификации на основе соотношения pTau/Abeta42 (без корректировки на генотип ApoE4):

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

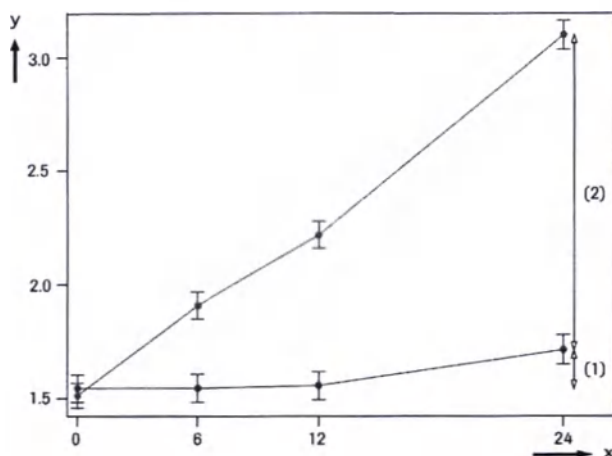


Рисунок: полученная на основе модели средняя и стандартная погрешность CDR-SB в биомаркер-положительной (красный) и -отрицательной (синий) группах за время наблюдения (ось x; момент времени визита в месяцах). Эффекты (1) и (2), описанные выше, обозначены стрелками.

x: Визит

y: CDR-SB

Согласованность с обнаружением амилоидных бляшек методом ПЭТ при визуальном считывании

Согласованность с визуальным считыванием результатов ПЭТ была оценена в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002145) на основе образцов, полученных в когорте BioFINDER.¹⁴ Популяция первичного анализа состояла из 277 пациентов с умеренными когнитивными симптомами (MCS), для которых были доступны измерения СМЖ и результаты ПЭТ-сканирования (ПЭТ-трейсер: [18F] Флуоретамол). Из 277 пациентов у 120 наблюдалось снижение субъективных когнитивных функций (SCD), у 153 — MCI, а у 4 пациентов не было назначений. Средний возраст составил 70 лет (диапазон 59-80 лет), 42 %/58 % пациентов составляли женщины/мужчины и 45 %/54 % пациентов являлись носителями/не носителями ApoE4. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) маркеров Elecsys в начале исследования была следующей: pTau — 20.0 (9.4) пг/мл; Abeta42 — 1048 (593) пг/мл. Результаты ПЭТ-сканирования независимо считывали 3 обученных пользователя, а большинство голосов использовали для оценки изображения в качестве положительного или отрицательного, в результате чего было получено 110 (40 %) положительных и 167 (60 %) отрицательных результатов ПЭТ, выполненной для обнаружения амилоидных бляшек. Пороговые значения для Abeta42 и соотношения pTau/Abeta42 и tTau/Abeta42 были установлены на основании визуального считывания результатов ПЭТ. Степень согласованности маркеров Elecsys CSF с результатами визуального считывания ПЭТ была следующей:

	Согласованность результатов (%) (95 % ДИ)
Согласованность положительных результатов (PPA, «чувствительность»)	90.9 (83.9, 95.6)
Согласованность отрицательных результатов (NPA, «специфичность»)	89.2 (83.5, 93.5)
Общая согласованность результатов	89.9 (85.7, 93.2)

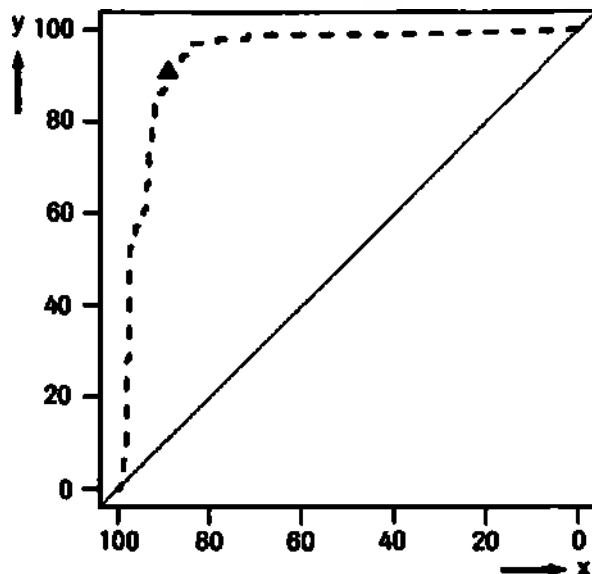


Рисунок: ROC-кривая соотношения pTau/Abeta42 с результатом амилоидной ПЭТ. Треугольник обозначает пороговые значения PPA и NPA; AUC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %).

x: NPA (специфичность) (%)

y: PPA (чувствительность) (%)

Пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций

Влияние преаналитической обработки и вариантов теста на измеренные уровни pTau и Abeta42 было изучено в исследовании RD002842. На значения pTau не повлияли преаналитическая процедура и версия теста. Для Abeta42 наблюдались систематические различия между преаналитическими процедурами и вариантами теста.

Пороговые значения для Abeta42 как единичного биомаркера и для pTau/Abeta42 были скорректированы в соответствии с наблюдаемыми различиями (см. ниже и инструкцию к тесту Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821909190). Обратите внимание, что предоставленное пороговое значение для соотношения pTau/Abeta42 действительно только в том случае, если применяется процедура преаналитической обработки, описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821909190).

Новые пороговые значения снижения когнитивных функций показаны ниже:

Если pTau > 27 пг/мл $\Rightarrow$ результат теста положительный.

Если pTau $\leq$ 27 пг/мл $\Rightarrow$ результат теста отрицательный.

Если соотношение pTau/Abeta42* > 0.023 $\Rightarrow$ результат теста положительный.

Если соотношение pTau/Abeta42* $\leq$ 0.023 $\Rightarrow$ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.023 соотношение следует округлить до 4 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если Abeta42 < 150 пг/мл, Abeta42 > 2500 пг/мл, pTau > 120 пг/мл, pTau < 8 пг/мл $\Rightarrow$ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Новые пороговые значения для соответствия ПЭТ показаны ниже:

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas®**

Если соотношение $p\text{Tau}/\text{Abeta}42^* > 0.023 \Rightarrow$ результат теста положительный.

Если соотношение $p\text{Tau}/\text{Abeta}42^* \leq 0.023 \Rightarrow$ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.023 соотношение следует округлить до 4 знаков после запятой. Если концентрация одного из анализов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если $\text{Abeta}42 < 150$ нг/мл, $\text{Abeta}42 > 2500$ нг/мл, $p\text{Tau} > 120$ нг/мл, $p\text{Tau} < 8$ нг/мл $\Rightarrow$ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Список литературы

- 1 Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
- 2 Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
- 3 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
- 4 Hampel H, Blennow K. CSF tau and β -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-390.
- 5 Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
- 6 Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66(5):638-645.
- 7 Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
- 8 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-262.
- 9 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
- 10 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.
- 11 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
- 12 EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
- 13 <http://www.adni-info.org/>
- 14 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

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.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. 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 полке.
© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606



Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

Показания

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фосфорилированного тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (MCI) в качестве

вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.

2. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА* и других причин когнитивных нарушений, при которых положительные и отрицательные результаты определения в СМЖ согласуются с положительными и отрицательными результатами сканирования амилоидной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

Ограничения к применению

• Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.

• Положительный результат теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и/или положительный результат соотношения теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF к Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.

• Безопасность и эффективность теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

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

*БА-Болезнь Альцгеймера

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации аналита не более 10%.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 25 пг/мл - 120 нг/мл в пределах 90% - 110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	12-37
50 %	47-71
80 %	82-107

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных объемов образца 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости 90 - 110 %.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 8 пг/мл

pH

R1 (25°C)	6,9 - 7,5
R2 (25°C)	6,9 - 7,5
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,905 - 1,105 г/см ³
R2	0,905 - 1,105 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1.01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытого набора реагентов - до конца срока годности, максимально 15 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), вариант исполнения 60 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента. Один набор рассчитан на 60 тестов. На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка pTau.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 6,1 мл, флакон с серой крышкой - R1, объем реагента во флаконе 6,5 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 6,5 мл.

Параметры кассеты с основными реагентами:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84мм ±10% x 37 мм ±10% x 105 мм ±10%

Толщина стенки флакона: 0,5 мм ± 10%

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:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

Флакон с реагентом R1 (серая крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 28мм ± 0,2 мм

Ширина: 28мм ± 0,2 мм

Высота: 19,9 мм

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 97мм ±10% x 46 мм ±10% x 114 мм ±10%)

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

Вес: 134 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с директивами и регламентами ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Опасность для здоровья		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний
	QR-код		Хранить вертикально
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Коды опасности: N317, P261, P272, P280, P333 + P313, P362 + P364, P501
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 60 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
9. Знак CE с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
14. Уникальный идентификатор товара
15. QR – код
16. Номер лота
17. Срок годности
18. Дата изготовления
19. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с основными реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота

5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. ACN (Номер кода приложения)
11. Обозначение: Опасность для здоровья
12. Код опасности: N317

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), вариант исполнения 60 тестов

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.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 08846693190

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

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

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 фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), в вариантах исполнения 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 Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), в вариантах исполнения 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. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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.

Примечание:

*Анализаторы и модули иммунохимических cobas e:

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

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

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

**Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Phospho-Tau (181P) Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl Phospho-Tau (181P) Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 12 ноября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

08846693500V1.0

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzer/p Tau), вариант исполнения 60 тестов

производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 ноября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)]

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

1/1

«Рош Диагностика ГмбХ»: Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Икбал К., Лиу Ф., Гонг К.К. (Iqbal K, Liu F, Gong CX). "Тау и нейродегенеративные заболевания: наши достижения". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;12:15-27.
- 2 Вонг И., Манделкоу Е. (Wang Y, Mandelkow E). "Тау в физиологии и патологии". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;17:22-35.
- 3 Мэттссон Н., Зеттерберг Х., Ханссон О. (Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O) и др. "Биомаркеры ЦСЖ и зарождающаяся болезнь Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Журнал Американской медицинской ассоциации" (JAMA). 2009;302(4):385-393.
- 4 Хампель Х., Бленноу К. (Hampel H, Blennow K). "Тау и β -амилоид СМЖ как биомаркеры легкого когнитивного расстройства". Журнал "Диалоги в клинической нейронауке" 2004;6(4):379-90.
- 5 Блом Е.С., Гидрайтис В., Зеттерберг Х. (Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H) и др. "Быстрое развитие от легкого когнитивного расстройства до болезни Альцгеймера у людей с повышенным уровнем тау в спинномозговой жидкости и генотипом APOE epsilon4/epsilon4". Журнал "Деменция и гериатрические когнитивные расстройства" 2009;27(5):458-464.
- 6 Снайдер Б.Д., Фаган А.М., Рое К. (Snider BJ, Fagan AM, Roe C) и др. "Биомаркеры спинномозговой жидкости и скорость когнитивного снижения при очень легкой деменции альцгеймеровского типа". Журнал "Архивы неврологии" 2009;66(5):638-645.
- 7 Андерсен Н., Ванмекелен Е., Вандерстикеле Х. (Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H) и др. "Уровень в цереброспинальной жидкости общего тау, фосфо-тау и A beta 42 предсказывает развитие болезни Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Скандинавский журнал протоколов неврологии. Дополнение" 2003;179:47-51.
- 8 Джек К.Р., Альберт М.С., Нопман Д.С. (Jack CR, Albert MS, Knopman DS) и др. "Введение в рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". 2011;7(3):257-262.
- 9 Альберт М.С., ДеКоски С.Т., Диксон Д. (Albert MS, DeKosky ST, Dickson D) и др. "Диагноз легкого когнитивного расстройства вследствие болезни Альцгеймера: рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:270-279.
- 10 Дюбуа Б., Фельдман Х.З., Джакова К. (Dubois B, Feldman HH, Jacova C) и др. "Продвижение исследовательских диагностических критериев болезни Альцгеймера: критериям IWG-2". Журнал "Ланцет (Lancet). Неврология" 2014;13:614-629.
- 11 ЕМА/CHMP/SAWP/893622/2011; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 17 ноября 2011; "Квалификационное заключение по новым методологиям/биомаркерам болезни Альцгеймера для использования CSF AB 1-42 и t-tau signature и/или PET-визуализация амилоида (положительный/отрицательный) в качестве биомаркеров для обогащения, для использования в регуляторных клинических испытаниях - при легкой и умеренной форме болезни Альцгеймера".
- 12 ЕМА/CHMP/539931/2014 2; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 28 января 2016; "Проект руководства по клиническому исследованию лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера и других деменций".
- 13 <http://www.adni-info.org/>
- 14 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Десятого декабря две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую
подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021- **3-935**

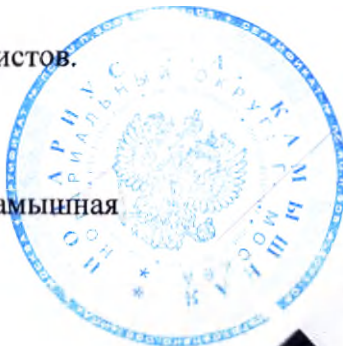
Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Т.А. Камышная

Прошнуровано, пронумеровано и
скреплено печатью 17 (семнадцать) листов.

Т.А. Камышная





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 12. NOV. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/p Tau), вариант исполнения 100 тестов)
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

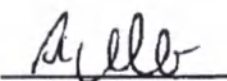
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

**Date: 11 November 2021
i.V.**



**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

**Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2021

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

REF	Σ	SYSTEM
08846715190	08846715500	100
		cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
pTau	10128

Пожалуйста, обратите внимание

Уровень фосфорилированного тау-белка (181P) (pTau) в исследуемом образце, определенный с помощью тестов разных производителей, может варьироваться в зависимости от различий в методах тестирования и реагентах. Значения, определенные с помощью различных методов тестирования и на разных платформах cobas e, не являются взаимозаменяемыми.

Обратите внимание, что из-за адгезивных свойств белка β-амилоида (1-42) пороговое значение для соотношения pTau/Abeta42 (рассчитано на основе результатов тестов Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II), приведенное в настоящем документе, действительно только в том случае, если строго соблюдается необходимая процедура преаналитической обработки (описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II).

Все технические характеристики были получены с использованием замороженного материала спинномозговой жидкости (СМЖ). Положительный результат определения pTau в СМЖ не позволяет установить диагноз болезни Альцгеймера (БА) и всегда должен интерпретироваться в сочетании с клиническими данными.

Назначение

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фосфорилированного тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (МС) в качестве вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.
2. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА и других причин когнитивных нарушений, при которых положительный и отрицательный результат определения в СМЖ согласуются с положительным и отрицательным результатами сканирования амилоидной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

Ограничения к применению

- Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.
- Положительный результат теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и/или положительный результат соотношения теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF к Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
- Безопасность и эффективность теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

Электрехемилюминесцентный иммуноанализ «ECLIA» предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Тау-белок (тубулин-ассоциированная единица) является одним из двух отличительных признаков БА, помимо β-амилоида (1-42). Тау обнаруживается в виде 6 молекулярных изоформ в мозге человека. Эти изоформы кодируются одним геном на хромосоме 17 и генерируются путем альтернативного сплайсинга его пре-мРНК. Тау из всех этих изоформ называется общим тау (tTau). Наиболее распространенной посттрансляционной модификацией тау-белков является фосфорилирование. Фосфорилирование изменяет форму молекулы тау и регулирует ее биологическую активность. Во время нейродегенерации патологическое фосфорилирование приводит к образованию внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из тау-белка, подвергшегося гиперфосфорилированию, и сформированных агрегатов гиперфосфорилированных тау-белков, называемых фосфо-тау (pTau).^{1,2}

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для обнаружения белка или фрагментов тау-белка, фосфорилированного на треонине 181 в СМЖ человека.

Клиническая значимость pTau

При БА многочисленные исследования показывают, что, несмотря на то что уровень β-амилоида (1-42) в СМЖ снижается примерно вдвое по сравнению с контрольной группой, уровень pTau 181 в СМЖ увеличивается примерно в 2-3 раза у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту.^{3,4} Высокие уровни pTau в СМЖ также связаны с более быстрым прогрессированием заболевания от МС до БА с более быстрым снижением когнитивных функций у пациентов с БА⁵ и в случаях легкой деменции при БА.⁶

Биомаркер pTau в СМЖ может быть полезен при выявлении вероятного прогрессирования МС до БА⁷ и обладает наибольшей эффективностью при использовании в комбинации с β-амилоидом СМЖ (1-42).

Использование биомаркеров БА было включено в новые единые диагностические показатели исследования БА, МС и доклинической БА, предложенные Национальным институтом старения (NIA) и Ассоциацией болезни Альцгеймера. Эти новые критерии учитывают, что деменция при БА является частью целого ряда клинических и биологических явлений.^{8,9} Новые критерии Международной рабочей группы 2 (IWG 2) рекомендуют использовать биомаркеры СМЖ или ПЭТ-визуализацию для оценки пациентов с БА.¹⁰ В Европе Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) опубликовал ряд положительных заключений об использовании биомаркеров для диагностики БА с целью расширения клинических исследований доклинической деменции и БА легкой и средней степени тяжести.^{11,12}

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к фосфорилированному треонину 181 (11H5V1), и специфичное к Тау моноклональное антитело (PC1C6), меченное рутениевым комплексом^а, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 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 II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутеный(II)-комплекс ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как pTau.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.1 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-pTau-Ат-биотин, 1 флакон, 6.8 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к pTau (кроличье/мышинное) 2.5 мг/л; ТРИС^{b)} буфер > 14 ммоль/л, pH 7.2;
консервант.
- R2 Анти-Tau-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 6.8 мл:
Моноклональное антитело к Tau (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; ТРИС-буфер > 14 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

б) Трис(гидроксиметил)аминометан

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

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

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

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

Следует использовать только пробирки для образцов, изготовленные из полипропилена (ПП), и отобранные образцы СМЖ. Не используйте пробирки из стекла, полистирола (ПС) или других материалов.

В случае если соотношение pTau/Abeta42 предназначено для использования с предусмотренным пороговым значением, следуйте процедуре преаналитической обработки для сбора и измерения образцов СМЖ, описанной в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II (REF 08821941190), в противном случае предусмотренное пороговое значение для соотношения pTau/Abeta42 неприменимо.

Это ограничение не применимо для pTau в качестве единичного маркера.

Стабильность образцов спинномозговой жидкости: 14 дней при 2-8 °C, 5 дней при 20-25 °C.

Не используйте образцы СМЖ с гемолизом, окрашенные в красный цвет.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

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

Если образцы не используются, храните их в закрытом виде.

Состав набора

См. раздел «Реагенты — рабочие растворы».

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 07357044190, CalSet Phospho-Tau (181P), для 4 x 1.0 мл
- REF 07357052190, PreciControl Phospho-Tau (181P), 6 x 1.0 мл
- REF 63.614.625, пробирка с двойным дном с низким связыванием 2.5 мл, Sarstedt (для сбора СМЖ)
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

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.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно очищенного стандартного образца тау(172-205)[pThr181]амид, надежно количественно определенного с помощью аминокислотного анализа (AAA). Значения калибратора основаны на взвешенном стандартном образце pTau, который прослеживается до эталонных калибраторов аминокислот NIST.

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 находился 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:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента;
- каждые 28 дней (при использовании одного и того же реагента на борту анализатора);
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Phospho-Tau (181P).

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 **cobas e** и после каждой калибровки.

Особое внимание необходимо уделить тому, чтобы точность и прецизионность результатов тестирования находились в допустимых пределах. Помимо соответствия заданным целевым диапазонам PreciControl Phospho-Tau (181P), необходимо убедиться, что систематическое смещение относительно заданного целевого значения находится в пределах $\pm 10\%$, коэффициент вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 10\%$, а максимальная суммарная погрешность (TE) находится в пределах $\pm 26.5\%$ (TE = |смещение| + $1.65 \cdot CV$). Для контроля качества рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение.

Для тех пользователей, которые не знакомы со специальной настройкой и применением КК, подробная информация приведена в брошюре «Руководство: внедрение правил статистического контроля качества» ("Guidance: Statistical Quality Control Rule Implementation") на английском языке, которая доступна на веб-сайте dialog.roche.com. В этой брошюре, помимо другой полезной информации, объясняется, например, как проверить, находится ли максимальная суммарная погрешность в допустимом диапазоне на основе локальных результатов КК.

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.

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл.

Ограничения - интерференция

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	≤ 0.51 мкмоль/л или ≤ 0.03 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.0031 ммоль/л или ≤ 5 мг/дл
Интралипид	≤ 10 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 4 МЕ/мл
IgG	≤ 0.02 г/дл
IgA	≤ 0.002 г/дл
IgM	≤ 0.0005 г/дл
Альбумин	≤ 0.05 г/дл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрации pTau до 300 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация мг/л
Ацетаминофен	156
Ацетилцистеин	150
Ацетилсалициловая кислота	30
Ампицилина натриевая соль	75
Аскорбиновая кислота	52.5
Цефокситин	750
Циклоспорин	1.8
Доксициклин	18

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация мг/л
Гепарин	1100 МЕ/л
Ибупрофен	219
Итраконазол	0.06
Леводопа	7.5
Метилдопа + 1.5	22.5
Метронидазол	123
Фенилбутазон	107
Рифампицин	48
Теофиллин	60

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/мл.

Кроме того, было испытано 15 отдельных лекарственных веществ, перечисленных ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Вещество	Испытанная концентрация мг/л
Аторвастатин	0.75
Клопидогрель	0.3
Дигоксин	0.039
Донепезил	30
Эсциталопрам	0.192
Эзомерпазол	6.9
Фуросемид	15.9
Галантамин	250
Гидрохлортиазид	1.13
Лизиноприл	0.246
Мемантин	0.117
Метформин	12
Метопролол	1.5
Ривастигмин	45
Симвастатин	1.68

Критерий: степень извлечения в пределах ± 3 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 25 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 25 пг/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.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

8-120 пг/мл (определяется по значению предела количественного обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела количественного обнаружения определяются как < 8 пг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 120 пг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 4 пг/мл

Предел обнаружения = 8 пг/мл

Предел количественного определения = 8 пг/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^{го} перцентиля 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 - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной прецизионностью $CV \leq 20\%$.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
СМЖ человека 1	15.5	0.161	1.0	0.238	1.5
СМЖ человека 2	20.8	0.268	1.3	0.441	2.1
СМЖ человека 3	26.1	0.269	1.0	0.343	1.3
СМЖ человека 4	30.3	0.314	1.0	0.428	1.4
СМЖ человека 5	56.0	0.734	1.3	1.02	1.8
СМЖ человека 6	111	1.45	1.3	2.86	2.6
PC ^c pTau 1	13.8	0.202	1.5	0.238	1.7
PC pTau 2	47.4	0.524	1.1	0.717	1.5

c) PC = контрольный материал PreciControl

Аналитическая специфичность

Тест является высокоспецифичным для фосфо-тау (181P) человека. Была обнаружена следующая потенциальная перекрестная реактивность:

Перекрестно реагирующее вещество	Испытанная концентрация пг/мл	Перекрестная реактивность %
Tau(172-205)амид	1300	0.9

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**[®]

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Phospho-Tau (181P), (REF) 08846715190 (анализатор **cobas e 402**; y), с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P), (REF) 08846715190 (анализатор **cobas e 801**; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 127

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.04x - 0.119$$

$$y = 1.04x - 0.172$$

$$r = 0.976$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 8.34 до 117 пг/мл.

Клинические характеристики

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона.

Примечание: клинические характеристики были получены с использованием V1 теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF) 07357036190, который коррелирует с V2 теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF) 08846693190. В исследовании сопоставления внутренних методов (N = 129) наблюдаемый коэффициент корреляции Пирсона составил 0.999.

Выявление пациентов с риском снижения когнитивных функций

В ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002530) на основе образцов, полученных в ходе исследований ADNI1/GO/2, измеренных с помощью теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF) 07357036190, оценивали способность единичного биомаркера pTau, а также соотношения биомаркеров pTau/Abeta42 выявлять пациентов с более высоким и более низким риском снижения когнитивных функций, которые определяли по изменению клинического показателя в течение 2-летнего периода.¹⁴ Популяция первичного анализа включала в общей сложности 619 пациентов из когорт с ранними (EMCI, 277) и поздними умеренными когнитивными нарушениями (LMCI, 342) с доступными исходными измерениями с помощью теста Elecsys CSF. Для каждого из этих пациентов также были доступны исходные оценки клинических показателей по Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB) и Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Средний возраст 619 пациентов составлял 72 года (диапазон 54-91 год), 41 %/59 % составляли женщины/мужчины, среднее время обучения составляло 16 лет (диапазон 6-20 лет) и 51 %/39 %/11 % были носителями аллелей 0/1/2 ApoE4. Средние значения (стандартное отклонение, SD) клинических показателей были следующими: CDR-SB — 1.5 (0.9) в начале исследования, 2.3 (2.1) через 2 года наблюдения; MMSE — 27.7 (1.8) в начале исследования, 26.6 (3.3) через 2 года наблюдения. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) концентрации маркеров CSF Elecsys в начале исследования была следующей: pTau — 24.0 (12.0) пг/мл; Abeta42 — 837.7 (410.2) пг/мл.

Способность биомаркеров различать пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций (измеряется по колебаниям CDR-SB или MMSE) оценивали с помощью линейных моделей со смешанными эффектами в течение 2 лет. Модели были скорректированы с учетом возраста, пола, времени обучения и исходного значения соответствующего клинического показателя. Пороговые значения для pTau и pTau/Abeta42 были определены в исследовании RD002145.

Из-за различных преаналитических процедур между BIOFINDER и ADNI промежуточное исследование RD002475 было использовано для корректировки пороговых значений от Biofinder до ADNI на основе оптимизации для согласованности с амилоидной ПЭТ. При использовании указанных пороговых значений (см. раздел ниже) среднее изменение клинических показателей (CDR-SB; MMSE) на основе модели между исходным уровнем и 2 годами в биомаркер-отрицательной группе (эффект (1)) и разница в изменении клинических показателей между биомаркер-положительной и -отрицательной группами (эффект (2)) были следующими:

Клинический показатель	Биомаркер	Эффект (1) Расчет (95 % ДИ) ^d	Эффект (2) Оценка (95 % ДИ)
CDR-SB	pTau	0.48 (0.34, 0.62)	1.00 (0.78, 1.21)
	pTau/Abeta42	0.17 (0.02, 0.32)	1.42 (1.21, 1.62)
MMSE	pTau	-0.43 (-0.69, -0.18)	-1.80 (-2.20, -1.40)
	pTau/Abeta42	-0.08 (-0.36, 0.20)	-2.17 (-2.56, -1.77)

^d Доверительный интервал

И единичный маркер pTau, и соотношение pTau/Abeta42 различали пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций в течение 2 лет. Соотношение pTau/Abeta42 показало высокую эффективность. Например, изменение CDR-SB и MMSE в течение 2 лет между биомаркер-положительной и -отрицательной группами в соответствии с соотношением pTau/Abeta42 отличалось более чем на 1 и -2.5 единицы (нижний доверительный интервал эффекта (2)) соответственно. Соотношение биомаркер-отрицательных пациентов не показало изменения CDR-SB и MMSE за 2 года более чем на 0.5 и -0.5 (верхний предел доверительного интервала эффекта (1)) соответственно. Эти результаты не изменились после дополнительной корректировки на генотип ApoE4 (количество аллелей E4).

График временной динамики изменения CDR-SB в течение 2 лет для классификации на основе соотношения pTau/Abeta42 (без корректировки на генотип ApoE4):

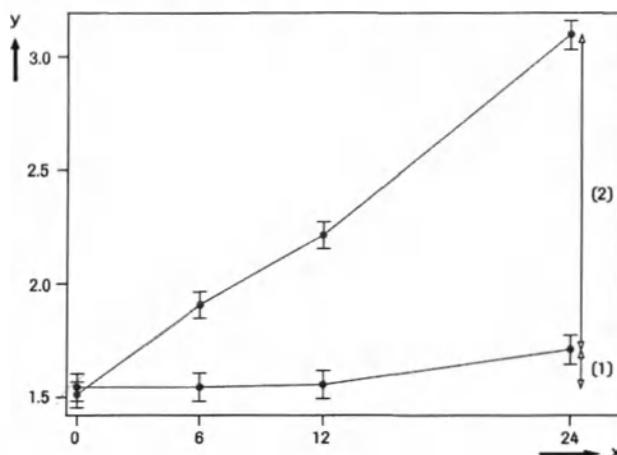


Рисунок: полученная на основе модели средняя и стандартная погрешность CDR-SB в биомаркер-положительной (красный) и -отрицательной (синий) группах за время наблюдения (ось x; момент времени визита в месяцах). Эффекты (1) и (2), описанные выше, обозначены стрелками.

x: Визит

y: CDR-SB

Согласованность с обнаружением амилоидных бляшек методом ПЭТ при визуальном считывании

Согласованность с визуальным считыванием результатов ПЭТ была оценена в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002145) на основе образцов, полученных в когорте BioFINDER.¹⁵ Популяция первичного анализа состояла из 277 пациентов с умеренными когнитивными симптомами (MCS), для которых были доступны измерения СМЖ и результаты ПЭТ-сканирования (ПЭТ-трейсер: [18F] Флуоретамол). Из 277 пациентов у 120 наблюдалось снижение субъективных когнитивных функций (SCD), у 153 — MCI, а у 4 пациентов не было назначений. Средний возраст составил 70 лет (диапазон 59-80 лет), 42 %/58 % пациентов составляли женщины/мужчины и 45 %/54 % пациентов являлись носителями/не носителями ApoE4. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) маркеров Elecsys в начале исследования была следующей: pTau — 20.0 (9.4) пг/мл; Abeta42 — 1048 (593) пг/мл. Результаты ПЭТ-сканирования независимо считывали 3 обученных пользователя, а большинство голосов использовали для оценки изображения в

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas**[®]

качестве положительного или отрицательного, в результате чего было получено 110 (40 %) положительных и 167 (60 %) отрицательных результатов ПЭТ, выполненной для обнаружения амилоидных бляшек. Пороговые значения для Abeta42 и соотношения pTau/Abeta42 и tTau/Abeta42 были установлены на основании визуального считывания результатов ПЭТ. Степень согласованности маркеров Elecsys CSF с результатами визуального считывания ПЭТ была следующей:

	Согласованность результатов (%) (95 % ДИ)
Согласованность положительных результатов (PPA, «чувствительность»)	90.9 (83.9, 95.6)
Согласованность отрицательных результатов (NPA, «специфичность»)	89.2 (83.5, 93.5)
Общая согласованность результатов	89.9 (85.7, 93.2)

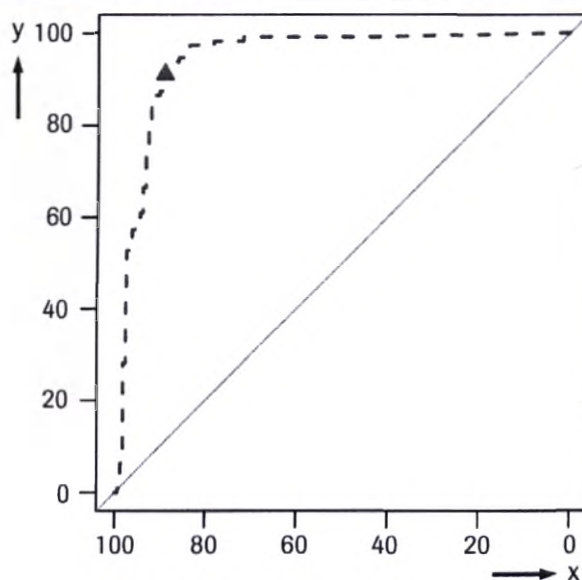


Рисунок: ROC-кривая соотношения pTau/Abeta42 с результатом амилоидной ПЭТ. Треугольник обозначает пороговые значения PPA и NPA; AUC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %).

x: NPA (специфичность) (%)

y: PPA (чувствительность) (%)

Пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций

Влияние преаналитической обработки и вариантов теста на измеренные уровни pTau и Abeta42 было изучено в исследовании RD002842. На значения pTau не повлияли преаналитическая процедура и версия теста. Для Abeta42 наблюдались систематические различия между преаналитическими процедурами и вариантами теста.

Пороговые значения для Abeta42 как единичного биомаркера и для pTau/Abeta42 были скорректированы в соответствии с наблюдаемыми различиями (см. ниже и инструкцию к тесту Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190). Обратите внимание, что предоставленное пороговое значение для соотношения pTau/Abeta42 действительно только в том случае, если применяется процедура преаналитической обработки, описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190.

Новые пороговые значения снижения когнитивных функций показаны ниже:

Если pTau > 27 пг/мл $\Rightarrow$ результат теста положительный.

Если pTau $\leq$ 27 пг/мл $\Rightarrow$ результат теста отрицательный.

Если соотношение pTau/Abeta42* > 0.023 $\Rightarrow$ результат теста положительный.

Если соотношение pTau/Abeta42* $\leq$ 0.023 $\Rightarrow$ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.023 соотношение следует округлить до 4 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если Abeta42 < 150 пг/мл, Abeta42 > 2500 пг/мл, pTau > 120 пг/мл, pTau < 8 пг/мл $\Rightarrow$ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Новые пороговые значения для соответствия ПЭТ показаны ниже:

Если соотношение pTau/Abeta42* > 0.023 $\Rightarrow$ результат теста положительный.

Если соотношение pTau/Abeta42* $\leq$ 0.023 $\Rightarrow$ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.023 соотношение следует округлить до 4 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если Abeta42 < 150 пг/мл, Abeta42 > 2500 пг/мл, pTau > 120 пг/мл, pTau < 8 пг/мл $\Rightarrow$ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Список литературы

- 1 Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
- 2 Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
- 3 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
- 4 Hampel H, Blennow K. CSF tau and β -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-390.
- 5 Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
- 6 Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66(5):638-645.
- 7 Andreassen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
- 8 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-262.
- 9 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
- 10 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF **cobas®**

- 11 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ; 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
- 12 EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.
- 14 <http://www.adni-info.org/>
- 15 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

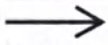
Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. 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

CE 0123



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

+800 5505 6606



Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

Показания

Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фосфорилированного тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (MCI) в качестве

вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.

2. Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА* и других причин когнитивных нарушений, при которых положительный и отрицательный результаты определения в СМЖ согласуются с положительным и отрицательным результатами сканирования амилоидной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

Ограничения к применению

- Тест Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.

- Положительный результат теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF и/или положительный результат соотношения теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF к Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.

- Безопасность и эффективность теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

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

*БА-Болезнь Альцгеймера

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации анализа не более 10%.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 25 пг/мл - 120 нг/мл в пределах 90% - 110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	12-37
50 %	47-71
80 %	82-107

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных объемов образца 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости 90 - 110 %.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 8 пг/мл

pH

R1 (25°C)	6,9 - 7,5
R2 (25°C)	6,9 - 7,5
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,905 - 1,105 г/см ³
R2	0,905 - 1,105 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения не вскрытого набора реагентов - до конца срока годности, максимально 15 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), вариант исполнения 100 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link. Один набор рассчитан на 100 тестов. Кассета cobas e промаркирована как pTau.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 6,1 мл, флакон с черной крышкой - R1, объем реагента во флаконе 6,8 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 6,8 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 110 мм ± 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): 26 мл ± 10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

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:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 25,8 мм ± 10%

Ширина: 21,8 мм ± 10%

Высота: 28,8 мм ± 10%

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

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 102 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично

Маркировка

В соответствии с директивами и регламентами ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Опасность для здоровья		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний
	QR-код		Хранить вертикально
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Уникальный идентификатор товара

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. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
9. Знак CE с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Уникальный идентификатор товара
16. Номер лота
17. Срок годности
18. Дата изготовления
19. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с основными реагентами

1. Наименование

2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. QR-код
5. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
6. Номер лота
7. Срок годности
8. ACN (Номер кода приложения)
9. Содержит достаточно для 100 испытаний
10. Температурные ограничения
11. Логотип изготовителя
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. Код опасности: H317
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), вариант исполнения 100 тестов

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.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 08846715190

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.

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

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 фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), в вариантах исполнения 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 Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzers/pTau), в вариантах исполнения 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. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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.

Примечание:

*Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions) (состоит из модулей c303 и e402).

**Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Phospho-Tau (181P) Elecsys and cobas e analyzers), производства

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas®

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

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

Набор контрольных материалов для контроля качества определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl Phospho-Tau (181P) Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 12 ноября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

08846715500V1.0

Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF cobas e analyzer/p Tau), вариант исполнения 100 тестов)

производства «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 ноября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

1/1

«Рош Диагностикас ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре:

3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Икбал К., Лиу Ф., Гонг К.К. (Iqbal K, Liu F, Gong CX). "Тау и нейродегенеративные заболевания: наши достижения". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;12:15-27.
- 2 Вонг И., Манделкоу Е. (Wang Y, Mandelkow E). "Тау в физиологии и патологии". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;17:22-35.
- 3 Мэттссон Н., Зеттерберг Х., Ханссон О. (Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O) и др. "Биомаркеры ЦСЖ и зарождающаяся болезнь Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Журнал Американской медицинской ассоциации" (JAMA). 2009;302(4):385-393.
- 4 Хампель Х., Бленноу К. (Hampel H, Blennow K). "Тау и β -амилоид СМЖ как биомаркеры легкого когнитивного расстройства". Журнал "Диалоги в клинической нейронауке" 2004;6(4):379-90.
- 5 Блом Е.С., Гидрайтис В., Зеттерберг Х. (Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H) и др. "Быстрое развитие от легкого когнитивного расстройства до болезни Альцгеймера у людей с повышенным уровнем тау в спинномозговой жидкости и генотипом APOE epsilon4/epsilon4". Журнал "Деменция и гериатрические когнитивные расстройства" 2009;27(5):458-464.
- 6 Снайдер Б.Д., Фаган А.М., Рое К. (Snider BJ, Fagan AM, Roe C) и др. "Биомаркеры спинномозговой жидкости и скорость когнитивного снижения при очень легкой деменции альцгеймеровского типа". Журнал "Архивы неврологии" 2009;66(5):638-645.
- 7 Андерсен Н., Ванмекелен Е., Вандерстикеле Х. (Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H) и др. "Уровень в цереброспинальной жидкости общего тау, фосфо-тау и A beta 42 предсказывает развитие болезни Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Скандинавский журнал протоколов неврологии. Дополнение" 2003;179:47-51.
- 8 Джек К.Р., Альберт М.С., Нопман Д.С. (Jack CR, Albert MS, Knopman DS) и др. "Введение в рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". 2011;7(3):257-262.
- 9 Альберт М.С., ДеКоски С.Т., Диксон Д. (Albert MS, DeKosky ST, Dickson D) и др. "Диагноз легкого когнитивного расстройства вследствие болезни Альцгеймера: рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:270-279.
- 10 Дюбуа Б., Фельдман Х.З., Джакова К. (Dubois B, Feldman HH, Jacova C) и др. "Продвижение исследовательских диагностических критериев болезни Альцгеймера: критериям IWG-2". Журнал "Ланцет (Lancet). Неврология" 2014;13:614-629.
- 11 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 17 ноября 2011; "Квалификационное заключение по новым методологиям/биомаркерам болезни Альцгеймера для использования CSF AB 1-42 и t-tau signature и/или PET-визуализация амилоида (положительный/отрицательный) в качестве биомаркеров для обогащения, для использования в регуляторных клинических испытаниях - при легкой и умеренной форме болезни Альцгеймера".
- 12 EMA/CHMP/539931/2014 2; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 28 января 2016; "Проект руководства по клиническому исследованию лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера и других деменций".
- 13 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.
- 14 <http://www.adni-info.org/>
- 15 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

**[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]**

**Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна**



Российская Федерация

Город Москва

Десятого декабря две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021-3-930

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Т.А. Камышная

Прошнуровано, пронумеровано и
скреплено печатью 17 (семнадцать) листов.

A blue ink signature, likely of the notary, written in a cursive style.

Т.А. Камышная

