



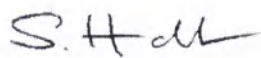
SEELER & DR. FELLMETH  
NOTARE

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

### Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit  
beglaubigt.

Mannheim, den 29.11.2021



Senni Hundt

Notarvertreterin der Notarin  
Claudia Seeler in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

**(INSTRUCTION FOR USE)**

**НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

**«Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), в вариантах исполнения**

**I. Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), вариант исполнения 60 тестов»**  
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

**РАЗРАБОТЧИК:**

**Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия.  
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

**Approved by**

**Roche Diagnostics GmbH**

**Date: 25 November 2021  
i.V.**



**Andrea Weber  
Manager Global Regulatory Affairs**

**Stamp**

**Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer StraÙe 116  
D-68305 Mannheim**

**2021**



| REF         |             | $\Sigma$ | SYSTEM                                    |
|-------------|-------------|----------|-------------------------------------------|
| 08821909190 | 08821909500 | 60       | cobas e 411<br>cobas e 601<br>cobas e 602 |

## Русский

## Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1790

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 15

## Обратите внимание

Уровень  $\beta$ -амилоида (1-42) 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  $\beta$ -амилоида, пороговое значение для теста Elecsys, приведенное в настоящем документе, действительно только в том случае, если строго соблюдается необходимая процедура преаналитической обработки (см. раздел «Сбор и подготовка образцов»).

Все технические характеристики были получены с использованием замороженного материала спинномозговой жидкости (СМЖ). Положительный результат определения  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ не позволяет установить диагноз болезни Альцгеймера (БА) и всегда должен интерпретироваться в сочетании с клиническими данными.

## Назначение

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II представляет собой иммуноtest для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека (СМЖ).

1. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет болезни Альцгеймера (БА) и других причин когнитивных нарушений. Результат выше порогового значения согласуется с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Отрицательные результаты ПЭТ, выполненной для выявления отложений  $\beta$ -амилоида, указывают на то, что нейритные бляшки единичны или отсутствуют, и не согласуются с невропатологическим диагнозом БА на момент получения изображения; отрицательный результат сканирования снижает вероятность того, что когнитивные нарушения пациента вызваны БА.

2. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF 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 позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

3. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (МЦИ) 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.

## Ограничения к применению

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.

- Положительный результат теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II и/или положительное соотношение результата теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF к результату теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
- Безопасность и эффективность теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

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

## Теоретическое обоснование

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для обнаружения белка  $\beta$ -амилоид (1-42), небольшого белка с молекулярной массой 4 кДа, содержащего около 40 аминокислот, который образуется после протеолитического расщепления трансмембранного белка, известного как белок-предшественник амилоида (APP). Расщепление APP происходит 2 способами: расщепление с помощью  $\beta$ -секретазы во внеклеточном домене и расщепление с помощью  $\gamma$ -секретазы в трансмембранной области. Благодаря своей гидрофобной природе  $\beta$ -амилоид (1-42) обладает свойством образовывать агрегаты и олигомеры. Олигомеры более высокого порядка образуют фибриллы, которые накапливаются в  $\beta$ -амилоидных бляшках.<sup>1</sup> Клиническая значимость отложения  $\beta$ -амилоидного (1-42) пептида в головном мозге как одного из двух отличительных признаков БА, помимо нейрофибриллярных клубков, может быть выявлена несколькими методами: (a) посмертное гистопатологическое окрашивание отложений  $\beta$ -амилоида (1-42) в мозговой ткани; (b) использование ПЭТ-трейсеров, которые связываются с отложениями  $\beta$ -амилоида в головном мозге и затем могут быть обнаружены in vivo с помощью ПЭТ-сканирования; (c) измерение уровня  $\beta$ -амилоида 42 в СМЖ, поскольку считается, что более низкие титры в СМЖ отражают накопление этой молекулы в головном мозге.<sup>2,3</sup>

Патологические изменения метаболизма  $\beta$ -амилоида — это самые ранние из известных изменений во время развития БА, которые можно использовать в диагностике. Они проявляются снижением концентрации  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ, а также увеличением поглощения мозгом специфических ПЭТ-трейсеров для обнаружения  $\beta$ -амилоида.<sup>4</sup> Современные клинические критерии диагностики БА требуют наличия у пациента деменции до установления диагноза БА и в значительной степени основаны на исключении других нарушений. Клинический метод выявления продромальной БА у пациентов с МЦИ отсутствует, так как у таких пациентов наблюдаются незначительные нарушения эпизодической памяти.<sup>5</sup>

Многочисленные исследования показывают, что хотя уровни  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ снижаются примерно до половины уровня в контрольной группе, уровни tTau и pTau 181 в СМЖ повышаются примерно в 2-3 раза у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой того же возраста.<sup>6,7</sup> Было показано, что tTau в СМЖ отражает интенсивность повреждения и дегенерации нейронов и аксонов. Высокий уровень tTau в СМЖ также связан с более быстрым прогрессированием от МЦИ до БА.<sup>8</sup> Уровни pTau 181 в СМЖ также связаны с более быстрым прогрессированием от МЦИ до БА с более высоким снижением когнитивных функций у пациентов с БА,<sup>9</sup> а также с очень легкой степенью деменции при БА.

Биомаркеры pTau и tTau в СМЖ обладают наибольшей эффективностью при использовании в комбинации с  $\beta$ -амилоидом (1-42) в СМЖ для выявления пациентов с вероятным прогрессированием МЦИ до БА.<sup>10</sup>

Использование биомаркеров БА было включено в новые единые диагностические показатели исследования БА, умеренного когнитивного нарушения (МЦИ) 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.<sup>11,12</sup> Новые критерии Международной рабочей группы 2 (IWG-2) рекомендуют использовать биомаркеры СМЖ или ПЭТ-визуализацию для оценки пациентов с БА.<sup>13</sup> В Европе Комитет по



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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.<sup>14,15</sup>

## Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к  $\beta$ -амилоиду (1-42) (21F12), и специфичное к  $\beta$ -амилоиду (1-42) моноклональное антитело (3D6), меченное рутениевым комплексом<sup>a)</sup>, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

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

## Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как AB42 2.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:  
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1** Анти- $\beta$ -амилоид (1-42)-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 6.5 мл:  
Биотинилированное моноклональное антитело к  $\beta$ -амилоиду (1-42) 21F12 (мышинное) 2.0 мг/л; фосфатный буфер > 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2** Анти- $\beta$ -амилоид (1-42)-Ат- $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (черная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:  
Моноклональное антитело к  $\beta$ -амилоиду 3D6 (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1.75 мг/л; фосфатный буфер > 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

## 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.

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 микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

| Стабильность:                 |                                        |
|-------------------------------|----------------------------------------|
| в не вскрытом виде при 2-8 °C | до окончания указанного срока годности |
| после вскрытия при 2-8 °C     | 8 недель                               |
| на борту анализаторов         | 28 дней                                |

## Сбор и подготовка материала для исследования

Для сбора и измерения образца СМЖ следуйте инструкциям, приведенным ниже.

Технические примечания являются неотъемлемой частью инструкции и должны быть внимательно изучены перед выполнением каждого этапа.

| Этапы                                                                                                 | Технические примечания                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Выполните люмбальную пункцию (ЛП) методом капельного сбора под действием силы собственной тяжести. | Избегайте использования шприцев или инфузионных линий. Выполняйте ЛП в первой половине дня. |
| 2. Не используйте первые 2 мл СМЖ для измерения биомаркера БА Elecsys.                                | Нет                                                                                         |



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

| Этапы                                                                                                                                                                                                                                                | Технические примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. Затем соберите не менее 2.5 мл СМЖ непосредственно в пробирку для образцов СМЖ [REF] 63.614.625 (Sarstedt) для измерения биомаркеров БА (примечание: объем заполнения 2.5 мл соответствует объему заполнения до метки на пробирке).               | Каждый образец должен быть визуально проверен на гемолиз. Не используйте образцы СМЖ, которые имеют красноватый оттенок, для измерения биомаркеров БА Elecsys. Вместо этого отберите дополнительную прозрачную (без признаков гемолиза) СМЖ в новую пробирку для образцов СМЖ. После этого при необходимости можно провести сбор СМЖ для других целей.                                                                                   |
| 4. Не обрабатывайте образец СМЖ перед транспортировкой к месту проведения измерений (т. е. не смешивайте/не переворачивайте, не переносите пробирки, не аликвотируйте, не замораживайте и, как правило, не центрифугируйте) до проведения измерений. | Настоятельно рекомендуется выдерживать образец при температуре 2-8 °C во время транспортировки и хранения до момента проведения измерений. Образцы можно хранить при температуре 2-8 °C до 14 дней. Если транспортировка и хранение при температуре 2-8 °C невозможны, образец можно транспортировать/хранить при комнатной температуре (20-25 °C). В этом случае измерение должно быть выполнено в течение 5 дней после отбора образца. |
| 5. Измерение на системах cobas e: для выполнения измерений поместите пробирку для образцов СМЖ непосредственно на анализатор. Чтобы предотвратить испарение, открывайте пробирку только непосредственно перед началом измерения.                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Стабильность образцов СМЖ: 14 дней при 2-8 °C и 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 используйте образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азиды.

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] 08821976190, CalSet  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 08821968190, PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, для 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
- [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 3 сертифицированных стандартных образцов (CRM): ERM®-DA480/IFCC, ERM®-DA481/IFCC и ERM®-DA482/IFCC.

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:



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

- 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  $\beta$ -Amyloid (1-42) II.

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  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, 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](http://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           | $\leq 0.51$ мкмоль/л или $\leq 0.03$ мг/дл |
| Гемоглобин          | $\leq 0.0031$ ммоль/л или $\leq 5$ мг/дл   |
| Интралипид          | $\leq 10$ мг/дл                            |
| Биотин              | $\leq 4912$ нмоль/л или $\leq 1200$ нг/мл  |
| Ревматоидный фактор | $\leq 4$ МЕ/мл                             |
| IgG                 | $\leq 0.02$ г/дл                           |
| IgA                 | $\leq 0.002$ г/дл                          |
| IgM                 | $\leq 0.0005$ г/дл                         |
| Альбумин            | $\leq 0.05$ г/дл                           |

Критерий: степень извлечения в пределах  $\pm 48$  пг/мл от исходного значения для образцов  $\leq 480$  пг/мл и в пределах  $\pm 10\%$  от исходного значения для образцов  $> 480$  пг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях  $\beta$ -амилоида (1-42) до 6000 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                         |
| Леводopa                                         | 7.5                          |
| Метилдопа                                        | 22.5                         |
| Метронидазол                                     | 123                          |
| Фенилбутазон                                     | 107                          |
| Рифампицин                                       | 48                           |
| Теofilлин                                        | 60                           |

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                        |
| Эзомепразол      | 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  $\pm 48$  пг/мл от исходного значения для образцов  $\leq 480$  пг/мл и в пределах  $\pm 10\%$  от исходного значения для образцов  $> 480$  пг/мл.



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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

150-2500 пг/мл (определяется по значению предела количественного определения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела количественного определения отображаются как < 150 пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 2500 пг/мл.

### Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 50 пг/мл

Предел обнаружения = 100 пг/мл

Предел количественного определения = 150 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<sup>го</sup> 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 представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности  $\leq 30$  %.

## 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<br>пг/мл | Повторяемость              |                          | Внутрилабораторная прецизионность |                          |
|                        |                           | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл | Коеф. вариации (CV)<br>% | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл        | Коеф. вариации (CV)<br>% |
| СМЖ человека 1         | 178                       | 3.01                       | 1.7                      | 7.28                              | 4.1                      |
| СМЖ человека 2         | 768                       | 21.6                       | 2.8                      | 42.9                              | 5.6                      |

| Анализатор cobas e 411                        |                           |                            |                          |                                   |                          |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Образец                                       | Среднее значение<br>пг/мл | Повторяемость              |                          | Внутрилабораторная прецизионность |                          |
|                                               |                           | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл | Коеф. вариации (CV)<br>% | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл        | Коеф. вариации (CV)<br>% |
| СМЖ человека 3                                | 1001                      | 24.6                       | 2.5                      | 52.4                              | 5.2                      |
| СМЖ человека 4                                | 1071                      | 26.2                       | 2.4                      | 60.4                              | 5.6                      |
| СМЖ человека 5                                | 1227                      | 31.1                       | 2.5                      | 66.1                              | 5.4                      |
| СМЖ человека 6                                | 1286                      | 38.2                       | 3.0                      | 63.1                              | 4.9                      |
| СМЖ человека 7                                | 2124                      | 89.0                       | 4.2                      | 148                               | 7.0                      |
| СМЖ человека 8                                | 2278                      | 27.3                       | 1.2                      | 107                               | 4.7                      |
| PC <sup>b)</sup> $\beta$ -Amyloid (1-42) II 1 | 590                       | 9.66                       | 1.6                      | 25.2                              | 4.3                      |
| PC $\beta$ -Amyloid (1-42) II 2               | 1680                      | 25.8                       | 1.5                      | 71.2                              | 4.2                      |

b) PC = контрольный материал PreciControl

| Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602 |                           |                            |                          |                                   |                          |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Образец                               | Среднее значение<br>пг/мл | Повторяемость              |                          | Внутрилабораторная прецизионность |                          |
|                                       |                           | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл | Коеф. вариации (CV)<br>% | Станд. откл. (SD)<br>пг/мл        | Коеф. вариации (CV)<br>% |
| СМЖ человека 1                        | 186                       | 2.23                       | 1.2                      | 6.71                              | 3.6                      |
| СМЖ человека 2                        | 771                       | 15.3                       | 2.0                      | 28.0                              | 3.6                      |
| СМЖ человека 3                        | 990                       | 22.4                       | 2.3                      | 45.5                              | 4.6                      |
| СМЖ человека 4                        | 1056                      | 16.1                       | 1.5                      | 44.6                              | 4.2                      |
| СМЖ человека 5                        | 1184                      | 17.7                       | 1.5                      | 52.1                              | 4.4                      |
| СМЖ человека 6                        | 1252                      | 20.7                       | 1.7                      | 74.2                              | 5.9                      |
| СМЖ человека 7                        | 2083                      | 100                        | 4.8                      | 192                               | 9.2                      |
| PC $\beta$ -Amyloid (1-42) 1          | 573                       | 4.93                       | 0.9                      | 10.8                              | 1.9                      |
| PC $\beta$ -Amyloid (1-42) 2          | 1633                      | 12.9                       | 0.8                      | 31.2                              | 1.9                      |

## Аналитическая специфичность

Тест является высокоспецифичным для  $\beta$ -амилоида (1-42) человека. Была обнаружена следующая потенциальная перекрестная реактивность.<sup>16</sup>

| Перекрестно реагирующее вещество | Испытанная концентрация<br>пг/мл | Перекрестная реактивность<br>% |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| $\beta$ -амилоид (1-38)          | 10000                            | < 0.9                          |
| $\beta$ -амилоид (1-40)          | 10000                            | < 1.6                          |

## Клинические характеристики

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

**Примечание:** клинические характеристики были получены с использованием теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения (REF 06986811190), который в высокой степени коррелирует с тестом Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. В исследовании сопоставления внутренних методов ( $N = 103$ ) наблюдаемый коэффициент корреляции



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

Пирсона составил 0.999. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II был повторно стандартизирован, что привело к систематическим различиям между первой и второй версиями. Эти различия были учтены при определении пороговых значений для принятия клинических решений.

## Согласованность с обнаружением амилоидных бляшек методом ПЭТ при визуальном считывании

Согласованность с визуальным считыванием ПЭТ была оценена в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002145) на основе образцов, полученных в когорте BioFINDER.<sup>17</sup> Популяция первичного анализа состояла из 277 пациентов с умеренными когнитивными симптомами (MCS), для которых были доступны образцы СМЖ, помещенные в банк, и результаты ПЭТ-сканирования (ПЭТ-трейсер: [18F]-Флуоретамон). 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: Abeta42 — 1048 (593) пг/мл, определен с использованием теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения; pTau, 20.0 (9.4) пг/мл; tTau 240 (100) пг/мл. Результаты ПЭТ 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 %) 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:

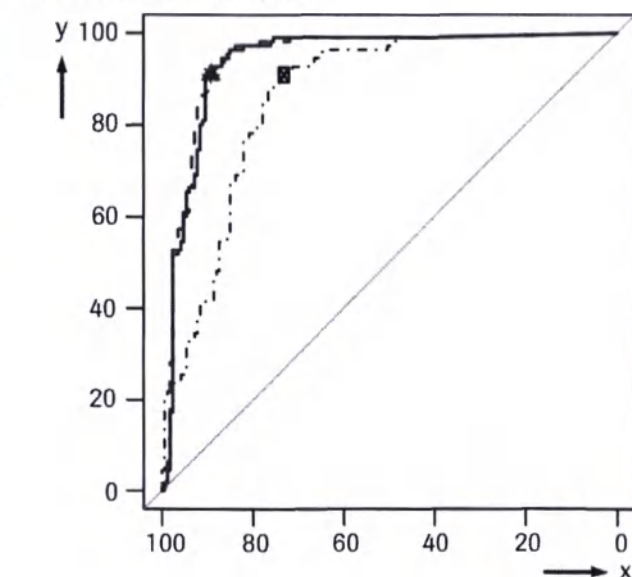
| Согласованность результатов [%] (95 % ДИ) <sup>c)</sup> |                   |                   |                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                         | Abeta42           | pTau/Abeta42      | tTau/Abeta42      |
| PPA <sup>d)</sup>                                       | 90.9 (83.9, 95.6) | 90.9 (83.9, 95.6) | 90.9 (83.9, 95.6) |
| NPA <sup>e)</sup>                                       | 72.5 (65.0, 79.1) | 89.2 (83.5, 93.5) | 89.2 (83.5, 93.5) |
| OPA <sup>f)</sup>                                       | 79.8 (74.6, 84.4) | 89.9 (85.7, 93.2) | 89.9 (85.7, 93.2) |

c) Доверительный интервал

d) PPA = согласованность положительных результатов (чувствительность)

e) NPA = согласованность отрицательных результатов (специфичность)

f) OPA = общая согласованность результатов



x: NPA (специфичность) (%) y: PPA (чувствительность) (%)

• — Abeta42 — \* — соотношение tTau/Abeta42 — ▲ — соотношение pTau/Abeta42

Рисунок: ROC-кривые для Abeta42 и соотношений pTau/Abeta42 и tTau/Abeta42 с результатом ПЭТ. Круг/треугольник/звездочка обозначают PPA и NPA при пороговых значениях для 3 биомаркеров соответственно: Abeta42, AUC: 86.5 % (82.3 %, 90.7 %); pTau/Abeta42, AUC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %); tTau/Abeta42, AUC: 94.0 % (91.0 %, 97.0 %).

## Выявление пациентов с риском снижения когнитивных функций

Способность единичного маркера Abeta42, а также соотношений биомаркеров pTau/Abeta42 или tTau/Abeta42 выявлять пациентов с более высоким и более низким риском снижения когнитивных функций, которые определяются по изменению клинического показателя в течение 2-летнего периода, оценивали в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002530) на основе образцов, полученных в ходе исследований ADNI1/GO/2.<sup>18</sup> Популяция первичного анализа включала в общей сложности 619 пациентов из когорты ранними (EMCI, 277) и поздними умеренными когнитивными нарушениями (LMCI, 342) с доступными исходными измерениями в СМЖ с помощью тестов Elecsys. 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 Elecsys CSF в начале исследования была следующей: Abeta42 — 838 (410) пг/мл; pTau — 24.0 (12.0) пг/мл; tTau — 257 (107) 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.

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 результатами ПЭТ.

При использовании указанных пороговых значений для исследования снижения когнитивных функций среднее изменение клинических показателей (CDR-SB; MMSE) на основе модели между исходным уровнем и 2 годами в биомаркер-отрицательной группе (эффект (1)) и разницы в изменении клинических показателей между биомаркер-положительной и -отрицательной группами (эффект (2)) были следующими:

| Клинический показатель | Биомаркер    | Эффект (1)<br>Оценка (95 % ДИ) | Эффект (2)<br>Оценка (95 % ДИ) |
|------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|
| CDR-SB                 | Abeta42      | 0.31 (0.16, 0.46)              | 1.10 (0.89, 1.31)              |
|                        | pTau/Abeta42 | 0.17 (0.02, 0.32)              | 1.42 (1.21, 1.62)              |
|                        | tTau/Abeta42 | 0.21 (0.07, 0.35)              | 1.41 (1.20, 1.62)              |
| MMSE                   | Abeta42      | -0.25 (-0.53, 0.04)            | -1.79 (-2.19, -1.40)           |
|                        | pTau/Abeta42 | -0.08 (-0.36, 0.20)            | -2.17 (-2.56, -1.77)           |
|                        | tTau/Abeta42 | -0.13 (-0.40, 0.14)            | -2.19 (-2.58, -1.79)           |

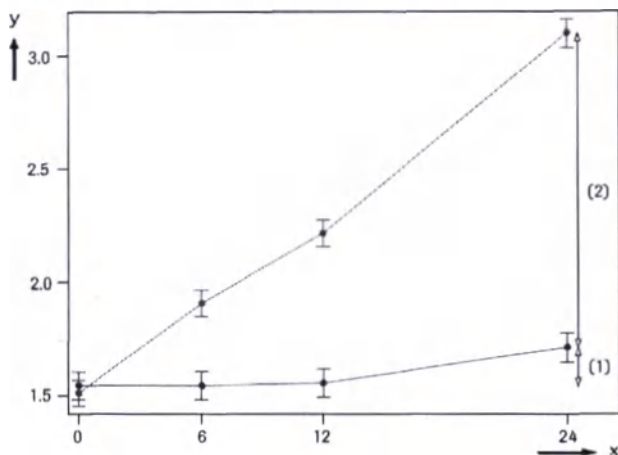
Все 3 биомаркера различали пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций в течение 2 лет. Эти соотношения показали более высокую эффективность по сравнению с использованием только маркера Abeta42. Например, изменение в CDR-SB и MMSE в течение 2 лет между биомаркер-положительной и -отрицательной группами в соответствии с соотношением pTau/Abeta42 или tTau/Abeta42 отличалось более чем на 1 и -2.5 единицы (нижний предел доверительного интервала эффекта (2)) соответственно.



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

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 на основе модели для классификации на основе соотношения  $\tau$ Tau/Abeta42 (без корректировки на генотип ApoE4):



x: Визит y: CDR-SB

Рисунок: полученная на основе модели средняя и стандартная погрешность CDR-SB в биомаркер-положительной (красный) и -отрицательной (синий) группах в соответствии с соотношением  $\tau$ Tau/Abeta42 за время наблюдения (ось x; момент времени визита в месяцах). Эффекты (1) и (2), описанные выше, обозначены стрелками.

## Пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций

Поскольку в исследовании BioFINDER использовали другую процедуру преаналитической обработки по сравнению с той, которая описана в разделе «Сбор и подготовка образцов», в исследовании RD002842 был определен корректирующий коэффициент для коррекции пороговых значений для нового преаналитического протокола, определенного с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. Корректирующий коэффициент был получен путем объединения процедуры преаналитической обработки Biofinder, определенной с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения, и новой преаналитической процедуры, определенной с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II.

Новые пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций с использованием преаналитической процедуры, описанной в разделе «Сбор и подготовка образцов», представлены ниже:

Если Abeta42  $\leq$  1030 пг/мл  $\Rightarrow$  результат теста положительный.

Если Abeta42  $>$  1030 пг/мл  $\Rightarrow$  результат теста отрицательный.

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

Если соотношение  $\tau$ Tau/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:

В случаях если Abeta42  $<$  150 пг/мл, Abeta42  $>$  2500 пг/мл,  $\tau$ Tau  $>$  120 пг/мл,  $\tau$ Tau  $<$  8 пг/мл, значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Если соотношение  $\tau$ Tau/Abeta42\*  $>$  0.28  $\Rightarrow$  результат теста положительный.

Если соотношение  $\tau$ Tau/Abeta42\*  $\leq$  0.28  $\Rightarrow$  результат теста отрицательный.

\* Перед сравнением с 0.28 соотношение следует округлить до 3 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

В случаях если Abeta42  $<$  150 пг/мл, Abeta42  $>$  2500 пг/мл,  $\tau$ Tau  $>$  1300 пг/мл,  $\tau$ Tau  $<$  80 пг/мл, значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

## Список литературы

- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, et al. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clinical* 2013;2:497-511.
- Blennow K, Zetterberg H, Anne M. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect* 2012;2:a006221:1-23.
- Bates KA, Verdile G, Li QX, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Molecular Psychiatry* 2009;14:469-486.
- Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. *Advances in Medical Sciences* 2015;60:76-82.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6:131-144.
- 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.
- Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):379-390.
- 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.
- 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.
- Li J-Q, Lan T, Hui-Fu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:476-484.
- Jack CR, 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;7:257-62.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dement* 2011;7:270-279.
- 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.
- 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.
- 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.



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

16 Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of  $\beta$ -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement* 2016;12:517-526.

17 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)

18 <http://www.adni-info.org/>

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](http://dialog.roche.com) для определения используемых символов):

|  |                                                             |
|--|-------------------------------------------------------------|
|  | Состав набора                                               |
|  | Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты |
|  | Реагент                                                     |
|  | Калибратор                                                  |
|  | Объем для растворения                                       |
|  | 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](http://www.roche.com)

+800 5505 6606





# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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

## Показания

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека (СМЖ).

1. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет болезни Альцгеймера (БА) и других причин когнитивных нарушений. Результат выше порогового значения согласуется с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Отрицательные результаты ПЭТ, выполненной для выявления отложений  $\beta$ -амилоида, указывают на то, что нейритные бляшки единичны или отсутствуют, и не согласуются с невропатологическим диагнозом БА\* на момент получения изображения; отрицательный результат сканирования снижает вероятность того, что когнитивные нарушения пациента вызваны БА.

2. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF 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 отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

3. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (МЦИ) 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.

## Ограничения к применению

• Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам. Положительный результат теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II и/или положительное соотношение результата теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF к результату теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.

• Безопасность и эффективность теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 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.

## Пределы и диапазоны измерений (дополнение)

### Нижние пределы измерения (дополнение)

\* Нижний предел диапазона измерения 100 пг/мл - установлен как ограничение в программном обеспечении анализатора ввиду отсутствия клинической значимости у диапазона измерения 100 пг/мл - 150 пг/мл. В сервисном режиме работы анализатора можно определить значение предела обнаружения

= 100 пг/мл, соответствующее аналитической чувствительности теста.

## Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации аналита не более 10%.

## Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 150 пг/мл - 2500 нг/мл в пределах 1 пг/мл  $\pm$  0,1 пг/мл.

## Интерсепт

| Интерсепт | Диапазон концентраций, пг/мл |
|-----------|------------------------------|
| 80 %      | 1700-2300                    |
| 50 %      | 1100-1600                    |
| 20 %      | 300-900                      |

## Тест на открытие

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

## Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 100 пг/мл

## pH

|                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| R1 (Abeta42 Elecsys R1) (25°C) | 6,9 - 7,5      |
| R2 (Abeta42 Elecsys R2) (25°C) | 7,1 - 7,3      |
| M (SA Coat-Beads)              | 7,4 $\pm$ 0,05 |

## Плотность

|                         |                                 |
|-------------------------|---------------------------------|
| R1 (Abeta42 Elecsys R1) | 0,913 - 1,116 г/см <sup>3</sup> |
| R2 (Abeta42 Elecsys R2) | 0,913 - 1,116 г/см <sup>3</sup> |
| M (SA Coat-Beads)       | 1,01 г/см <sup>3</sup> $\pm$ 5% |

## Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытого 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 концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e\* (Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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. Кассета с реагентами промаркирована как AB42 2.

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 6,8 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 6,8 мл.

Параметры кассеты с основными реагентами:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл  $\pm$  10%



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

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

Размеры (длина/ширина/высота): 84мм  $\pm$ 10% x 37 мм  $\pm$ 10% x 105 мм  $\pm$ 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  $\pm$  0,2 мм

Ширина: 28мм  $\pm$  0,2 мм

Высота: 19,9 мм

**Флакон с реагентом R1 (серая крышка):**

Длина: 28мм  $\pm$  0,2 мм

Ширина: 28мм  $\pm$  0,2 мм

Высота: 19,9 мм

**Флакон с реагентом R2 (черная крышка):**

Длина: 28мм  $\pm$  0,2 мм

Ширина: 28мм  $\pm$  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  $\pm$ 10% x 46 мм  $\pm$ 10% x 115 мм  $\pm$ 10%

Вес: 124 г  $\pm$ 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 EC 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 п-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 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: H317

## Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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» ("Roш Diagnostikс 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](mailto:moscow.reception2_dia@roche.com)

Кат. номер 08821909190

## 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



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

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

производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

### Условия транспортировки

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

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

### Стерилизация

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

### Требования к охране окружающей среды

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

### Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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 упаковок.

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 упаковок, 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 концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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:

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



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

**cobas®**

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

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностикс 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 Диагностикс 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 концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet B-Amyloid (1-42) II cobas e analyzers), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl B-Amyloid (1-42) CSF II 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, 29.11.2021 г.

[Подпись]

Зенни Хундт (Senni Hundt)

Временно исполняющая обязанности нотариуса в г. Маннхайм

Клаудии Зеелер (Claudia Seeler)

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)\*№ 7, 23\*68161 Маннхайм \* Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 \* Факс +49 621 860 862-89 \* [KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE](mailto:KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE) \* [WWW.NOTARIAT-Q7.DE](http://WWW.NOTARIAT-Q7.DE)



08821909500V1.0

## Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), в вариантах исполнения

**I. Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), вариант исполнения на 60 тестов»**

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

### РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 25 ноября 2021 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер

(Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Haberdar); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

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



## Список литературы

- 1 Ванденберг Р., Адамчук К., Дюпонт П. (Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P) и др. "Амилоидная ПЭТ в клинической практике: Ее место в многомерном пространстве болезни Альцгеймера". Журнал "Клиническая нейровизуализация" 2013;2:497-511.
- 2 Бленноу К., Цеттерберг Х., Анне М. (Blennow K, Zetterberg H, Anne M). "Биомаркеры жидкости при болезни Альцгеймера". Журнал "Перспективы Колд Спринг Харбор" (Cold Spring Harb Perspect) 2012;2:a006221:1-23.
- 3 Бейтс К.А., Вердиль Д., Ли К.К. (Bates KA, Verdile G, Li QX) и др. "Механизмы клиренса пептида амилоида- $\beta$  болезни Альцгеймера: последствия для разработки терапии и диагностических тестов". Журнал "Молекулярная психиатрия" 2009;14:469-486.
- 4 Левчук П., Мрожек Б., Фаган А. (Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A) и др. "Биомаркеры болезни Альцгеймера и легкого когнитивного расстройства: современная перспектива". Журнал "Достижения в области медицинских наук" 2015;60:76-82.
- 5 Бленноу К., Хампель Х., Вайнер М. (Blennow K, Hampel H, Weiner M) и др. "Биомаркеры спинномозговой жидкости и плазмы крови при болезни Альцгеймера". Журнал "Природа. Обзоры. Генетика" 2010;6:131-144.
- 6 Маттссон Н., Цеттерберг 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.
- 7 Хампель Х., Бленноу К. (Hampel H, Blennow K). "Тау и  $\beta$ -амилоид СМЖ как биомаркеры легкого когнитивного расстройства". Журнал "Диалоги в клинической нейронауке" 2004;6(4):379-390.
- 8 Блом Е.С., Гиедрайтис В., Цеттерберг 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.
- 9 Снидер 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.
- 10 Ли Д.-К., Лан Т., Ху-Фу В. (Li J-Q, Lan T, Hui-Fu W) и др. "Факторы риска для прогнозирования перехода от легкого когнитивного расстройства к болезни Альцгеймера: систематический обзор и мета-анализ когортных исследований". "Журнал неврологии, нейрохирургии и психиатрии" 2016; 87:476-484.
- 11 Джек К.Р., Альберт М.С., Кнопман 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". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:257-62.
- 12 Альберт М.С., ДеКоски С.Т., Диксон Д. (Albert MS, DeKosky ST, Dickson D) и др. "Диагноз легкого когнитивного расстройства вследствие болезни Альцгеймера". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:270-279.
- 13 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. Неврология" (Lancet) 2014; 13:614-629.
- 14 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 СМЖ АВ 1-42 и t-tau signature и/или РЕТ-визуализация амилоида (положительный/отрицательный) в качестве биомаркеров для обогащения, для использования в регуляторных клинических испытаниях - при легкой и умеренной форме болезни Альцгеймера".
- 15 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".
- 16 Биттнер Т., Цеттерберг Х., Тениссен К.Е. (Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE) и др. "Технические характеристики нового, полностью автоматизированного электрохемилюминесцентного иммуноанализа для количественного определения  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2016;12:517-526.
- 17 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)
- 18 <http://www.adni-info.org/>

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

[Логотип: «Рош»]



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

Перевод выполнила переводчик

Плиткина Янина Олеговна





Российская Федерация  
Город Москва  
Двадцатого декабря две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Плиткиной Янины Олеговны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 60-2885

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано  
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов

Л.В.Дейнеко





SEELER & DR.FELLMETH

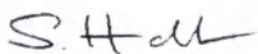
NOTARE

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

### Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 29.11.2021



Senni Hundt

Notarvertreterin der Notarin

Claudia Seeler in Mannheim





**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

**(INSTRUCTION FOR USE)**

**НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), в вариантах исполнения

II. Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), вариант исполнения 100 тестов»  
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

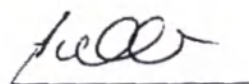
**РАЗРАБОТЧИК:**

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 25 November 2021  
i.V.



Andrea Weber  
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Straße 116  
D-68305 Mannheim

2021



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

REF



SYSTEM

08821941190

08821941500

100

cobas e 402

cobas e 801

## Русский

### Системная информация

| Краткое название | ACN (номер теста) |
|------------------|-------------------|
| AB42 2           | 10097             |

### Пожалуйста, обратите внимание

Уровень  $\beta$ -амилоида (1-42) 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  $\beta$ -амилоида, пороговое значение для теста Elecsys, приведенное в настоящем документе, действительно только в том случае, если строго соблюдается необходимая процедура преаналитической обработки (см. раздел «Сбор и подготовка образцов»).

Все технические характеристики были получены с использованием замороженного материала спинномозговой жидкости (СМЖ). Положительный результат определения  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ не позволяет установить диагноз болезни Альцгеймера (БА) и всегда должен интерпретироваться в сочетании с клиническими данными.

### Назначение

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II представляет собой иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека (СМЖ).

1. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет болезни Альцгеймера (БА) и других причин когнитивных нарушений. Результат выше порогового значения согласуется с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Отрицательные результаты ПЭТ, выполненной для выявления отложений  $\beta$ -амилоида, указывают на то, что нейритные бляшки единичны или отсутствуют, и не согласуются с невропатологическим диагнозом БА на момент получения изображения; отрицательный результат сканирования снижает вероятность того, что когнитивные нарушения пациента вызваны БА.

2. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF 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 позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

3. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (МЦИ) 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.

### Ограничения к применению

• Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.

- Положительный результат теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II и/или положительное соотношение результата теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF к результату теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
- Безопасность и эффективность теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

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

### Теоретическое обоснование

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для обнаружения белка  $\beta$ -амилоид (1-42), небольшого белка с молекулярной массой 4 кДа, содержащего около 40 аминокислот, который образуется после протеолитического расщепления трансмембранного белка, известного как белок-предшественник амилоида (APP). Расщепление APP происходит 2 способами: расщепление с помощью  $\beta$ -секретазы во внеклеточном домене и расщепление с помощью  $\gamma$ -секретазы в трансмембранной области. Благодаря своей гидрофобной природе  $\beta$ -амилоид (1-42) обладает свойством образовывать агрегаты и олигомеры. Олигомеры более высокого порядка образуют фибриллы, которые накапливаются в  $\beta$ -амилоидных бляшках.<sup>1</sup> Клиническая значимость отложения  $\beta$ -амилоидного (1-42) пептида в головном мозге как одного из двух отличительных признаков БА, помимо нейрофибриллярных клубков, может быть выявлена несколькими методами: (a) посмертное гистопатологическое окрашивание отложений  $\beta$ -амилоида (1-42) в мозговой ткани; (b) использование ПЭТ-трейсеров, которые связываются с отложениями  $\beta$ -амилоида в головном мозге и затем могут быть обнаружены *in vivo* с помощью ПЭТ-сканирования; (c) измерение уровня  $\beta$ -амилоида 42 в СМЖ, поскольку считается, что более низкие титры в СМЖ отражают накопление этой молекулы в головном мозге.<sup>2,3</sup>

Патологические изменения метаболизма  $\beta$ -амилоида — это самые ранние из известных изменений во время развития БА, которые можно использовать в диагностике. Они проявляются снижением концентрации  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ, а также увеличением поглощения мозгом специфических ПЭТ-трейсеров для обнаружения  $\beta$ -амилоида.<sup>4</sup> Современные клинические критерии диагностики БА требуют наличия у пациента деменции до установления диагноза БА и в значительной степени основаны на исключении других нарушений. Клинический метод выявления продромальной БА у пациентов с МЦИ отсутствует, так как у таких пациентов наблюдаются незначительные нарушения эпизодической памяти.<sup>5</sup>

Многочисленные исследования показывают, что хотя уровни  $\beta$ -амилоида (1-42) в СМЖ снижаются примерно до половины уровня в контрольной группе, уровни tTau и pTau 181 в СМЖ повышаются примерно в 2-3 раза у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой того же возраста.<sup>6,7</sup> Было показано, что tTau в СМЖ отражает интенсивность повреждения и дегенерации нейронов и аксонов. Высокий уровень tTau в СМЖ также связан с более быстрым прогрессированием от МЦИ до БА.<sup>8</sup> Уровни pTau 181 в СМЖ также связаны с более быстрым прогрессированием от МЦИ до БА с более высоким снижением когнитивных функций у пациентов с БА,<sup>9</sup> а также с очень легкой степенью деменции при БА.

Биомаркеры pTau и tTau в СМЖ обладают наибольшей эффективностью при использовании в комбинации с  $\beta$ -амилоидом (1-42) в СМЖ для выявления пациентов с вероятным прогрессированием МЦИ до БА.<sup>10</sup>

Использование биомаркеров БА было включено в новые единые диагностические показатели исследования БА, умеренного когнитивного нарушения (МЦИ) 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.<sup>11,12</sup> Новые критерии Международной рабочей группы 2 (IWG-2) рекомендуют использовать биомаркеры СМЖ или ПЭТ-визуализацию для оценки пациентов с БА.<sup>13</sup> В Европе Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) опубликовал ряд положительных заключений об использовании



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

биомаркеров для диагностики БА с целью расширения клинических исследований доклинической деменции и БА легкой и средней степени тяжести.<sup>14,15</sup>

## Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к  $\beta$ -амилоиду (1-42) (21F12), и специфичное к  $\beta$ -амилоиду (1-42) моноклональное антитело (3D6), меченное рутениевым комплексом<sup>3</sup>, образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- 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)рутений(II)-комплекс ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ )

## Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как AB42 2.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.1 мл:  
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;  
консервант.
- R1 Анти- $\beta$ -амилоид (1-42)-Ат-биотин, 1 флакон, 6.8 мл:  
Биотинилированное моноклональное антитело к  $\beta$ -амилоиду (1-42) 21F12 (мышинное) 2.0 мг/л; фосфатный буфер > 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2 Анти- $\beta$ -амилоид (1-42)-Ат-Ru( $\text{bpy}$ )<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 флакон, 6.8 мл:  
Моноклональное антитело к  $\beta$ -амилоиду 3D6 (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1.75 мг/л; фосфатный буфер > 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

## 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 микрочастиц 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

Для сбора и измерения образца СМЖ следуйте инструкциям, приведенным ниже.

Технические примечания являются неотъемлемой частью инструкций и должны быть внимательно изучены перед выполнением каждого этапа.

| Этапы                                                                                                 | Технические примечания                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Выполните люмбальную пункцию (ЛП) методом капельного сбора под действием силы собственной тяжести. | Избегайте использования шприцев или инфузионных линий. Выполняйте ЛП в первой половине дня. |
| 2. Не используйте первые 2 мл СМЖ для измерения биомаркера БА Elecsys.                                | Нет                                                                                         |



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

| Этапы                                                                                                                                                                                                                                                | Технические примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. Затем соберите не менее 2.5 мл СМЖ непосредственно в пробирку для образцов СМЖ [REF] 63.614.625 (Sarstedt) для измерения биомаркеров БА (примечание: объем заполнения 2.5 мл соответствует объему заполнения до метки на пробирке).               | Каждый образец должен быть визуально проверен на гемолиз. Не используйте образцы СМЖ, которые имеют красноватый оттенок, для измерения биомаркеров БА Elecsys. Вместо этого отберите дополнительную прозрачную (без признаков гемолиза) СМЖ в новую пробирку для образцов СМЖ. После этого при необходимости можно провести сбор СМЖ для других целей.                                                                                   |
| 4. Не обрабатывайте образец СМЖ перед транспортировкой к месту проведения измерений (т. е. не смешивайте/не переворачивайте, не переносите пробирки, не аликвотируйте, не замораживайте и, как правило, не центрифугируйте) до проведения измерений. | Настоятельно рекомендуется выдерживать образец при температуре 2-8 °C во время транспортировки и хранения до момента проведения измерений. Образцы можно хранить при температуре 2-8 °C до 14 дней. Если транспортировка и хранение при температуре 2-8 °C невозможны, образец можно транспортировать/хранить при комнатной температуре (20-25 °C). В этом случае измерение должно быть выполнено в течение 5 дней после отбора образца. |
| 5. Измерение на системах cobas e: для выполнения измерений поместите пробирку для образцов СМЖ непосредственно на анализатор. Чтобы предотвратить испарение, открывайте пробирку только непосредственно перед началом измерения.                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Стабильность образцов СМЖ: 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 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] 08821976190, CalSet  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 08821968190, PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, для 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
- [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 3 сертифицированных стандартных образцов (CRM): ERM®-DA480/IFCC, ERM®-DA481/IFCC и ERM®-DA482/IFCC.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты cobas e на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одного лота реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты cobas e на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества выходят за установленные пределы

## Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl  $\beta$ -Amyloid (1-42) II.

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  $\beta$ -Amyloid (1-42) II, 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



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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](http://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           | $\leq 0.51$ мкмоль/л или $\leq 0.03$ мг/дл |
| Гемоглобин          | $\leq 0.0031$ ммоль/л или $\leq 5$ мг/дл   |
| Интралипид          | $\leq 10$ мг/дл                            |
| Биотин              | $\leq 4912$ нмоль/л или $\leq 1200$ нг/мл  |
| Ревматоидный фактор | $\leq 4$ МЕ/мл                             |
| IgG                 | $\leq 0.02$ г/дл                           |
| IgA                 | $\leq 0.002$ г/дл                          |
| IgM                 | $\leq 0.0005$ г/дл                         |
| Альбумин            | $\leq 0.05$ г/дл                           |

Критерий: степень извлечения в пределах  $\pm 48$  пг/мл от исходного значения для образцов  $\leq 480$  пг/мл и в пределах  $\pm 10\%$  от исходного значения для образцов  $> 480$  пг/мл.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях  $\beta$ -амилоида (1-42) до 6000 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                          |

| Действующее вещество фармацевтического препарата | Испытанная концентрация мг/л |
|--------------------------------------------------|------------------------------|
| Циклоспорин                                      | 1.8                          |
| Доксициклин                                      | 18                           |
| Гепарин                                          | 1100 МЕ/л                    |
| Ибупрофен                                        | 219                          |
| Итраконазол                                      | 0.06                         |
| Леводопа                                         | 7.5                          |
| Метилдопа                                        | 22.5                         |
| Метронидазол                                     | 123                          |
| Фенилбутазон                                     | 107                          |
| Рифампицин                                       | 48                           |
| Теofilлин                                        | 60                           |

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                        |
| Эзомепразол     | 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  $\pm 48$  пг/мл от исходного значения для образцов  $\leq 480$  пг/мл и в пределах  $\pm 10\%$  от исходного значения для образцов  $> 480$  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 позволит 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

150-2500 пг/мл (определяется по значению предела количественного определения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела количественного определения отображаются как  $< 150$  пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как  $> 2500$  пг/мл.

### Нижние пределы измерений



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 50 пг/мл

Предел обнаружения = 100 пг/мл

Предел количественного определения = 150 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<sup>го</sup> процентиля при  $n \geq 60$  измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

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

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности  $\leq 30$  %.

## 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                        | 157                    | 1.53                    | 1.0                   | 2.44                              | 1.6                   |
| СМЖ человека 2                        | 200                    | 1.83                    | 0.9                   | 3.17                              | 1.6                   |
| СМЖ человека 3                        | 764                    | 15.2                    | 2.0                   | 21.3                              | 2.8                   |
| СМЖ человека 4                        | 973                    | 20.9                    | 2.1                   | 27.2                              | 2.8                   |
| СМЖ человека 5                        | 1042                   | 21.2                    | 2.0                   | 30.1                              | 2.9                   |
| СМЖ человека 6                        | 1186                   | 22.5                    | 1.9                   | 32.6                              | 2.7                   |
| СМЖ человека 7                        | 1243                   | 27.7                    | 2.2                   | 37.3                              | 3.0                   |
| СМЖ человека 8                        | 2124                   | 84.3                    | 4.0                   | 126                               | 5.9                   |
| СМЖ человека 9                        | 2290                   | 21.6                    | 0.9                   | 28.6                              | 1.2                   |
| PC <sup>b)</sup>                      | 616                    | 4.86                    | 0.8                   | 6.76                              | 1.1                   |
| $\beta$ -Amyloid (1-42) II 1          |                        |                         |                       |                                   |                       |
| PC                                    | 1689                   | 12.6                    | 0.7                   | 18.2                              | 1.1                   |
| $\beta$ -Amyloid (1-42) II 2          |                        |                         |                       |                                   |                       |

b) PC = контрольный материал PreciControl

## Аналитическая специфичность

Тест является высокоспецифичным для  $\beta$ -амилоида (1-42) человека. Была обнаружена следующая потенциальная перекрестная реактивность.<sup>16</sup>

| Перекрестно реагирующее вещество | Испытанная концентрация пг/мл | Перекрестная реактивность % |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| $\beta$ -амилоид (1-38)          | 10000                         | < 0.9                       |
| $\beta$ -амилоид (1-40)          | 10000                         | < 1.6                       |

## Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II, [REF] 08821941190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II, [REF] 08821941190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 133

Регрессия Пассинга — Баблока<sup>17</sup> Линейная регрессия

$$y = 1.04x - 6.70$$

$$y = 1.03x - 1.85$$

$$r = 0.982$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 168 до 2464 пг/мл.

## Клинические характеристики

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

**Примечание:** клинические характеристики были получены с использованием теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения ([REF] 06986811190), который в высокой степени коррелирует с тестом Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. В исследовании сопоставления внутренних методов ( $N = 103$ ) наблюдаемый коэффициент корреляции Пирсона составил 0.999. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II был повторно стандартизирован, что привело к систематическим различиям между первой и второй версиями. Эти различия были учтены при определении пороговых значений для принятия клинических решений.

## Согласованность с обнаружением амилоидных бляшек методом ПЭТ при визуальном считывании

Согласованность с визуальным считыванием ПЭТ была оценена в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002145) на основе образцов, полученных в когорте BioFINDER.<sup>18</sup> Популяция первичного анализа состояла из 277 пациентов с умеренными когнитивными симптомами (MCS), для которых были доступны образцы СМЖ, помещенные в банк, 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: Abeta42 — 1048 (593) пг/мл, определен с использованием теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения; pTau, 20.0 (9.4) пг/мл; tTau 240 (100) пг/мл. Результаты ПЭТ 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 %) 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) <sup>c)</sup> |                   |                   |                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                         | Abeta42           | pTau/Abeta42      | tTau/Abeta42      |
| PPA <sup>d)</sup>                                       | 90.9 (83.9, 95.6) | 90.9 (83.9, 95.6) | 90.9 (83.9, 95.6) |
| NPA <sup>e)</sup>                                       | 72.5 (65.0, 79.1) | 89.2 (83.5, 93.5) | 89.2 (83.5, 93.5) |
| OPA <sup>f)</sup>                                       | 79.8 (74.6, 84.4) | 89.9 (85.7, 93.2) | 89.9 (85.7, 93.2) |

c) Доверительный интервал

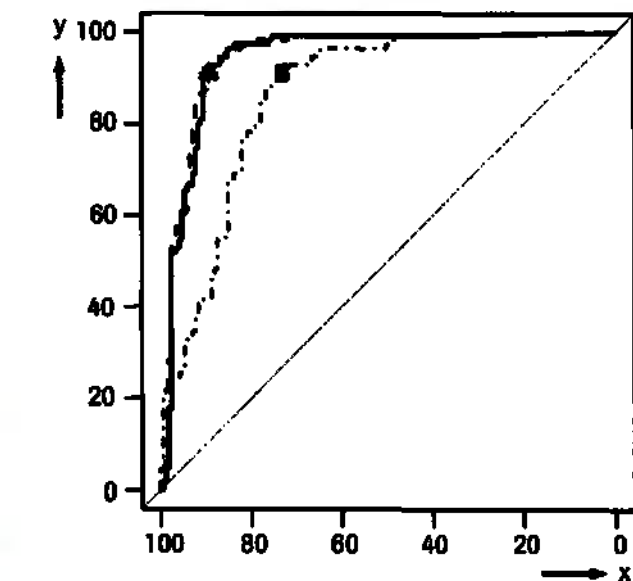
d) PPA = согласованность положительных результатов (чувствительность)

e) NPA = согласованность отрицательных результатов (специфичность)

f) OPA = общая согласованность результатов



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®



x: NPA (специфичность) (%) y: PPA (чувствительность) (%)

• — Abeta42 — \* — соотношение tTau/Abeta42 — ▲ — соотношение pTau/Abeta42

Рисунок: ROC-кривые для Abeta42 и соотношений pTau/Abeta42 и tTau/Abeta42 с результатом ПЭТ. Круг/треугольник/звездочка обозначают PPA и NPA при пороговых значениях для 3 биомаркеров соответственно: Abeta42, AUC: 86.5 % (82.3 %, 90.7 %); pTau/Abeta42, AUC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %); tTau/Abeta42, AUC: 94.0 % (91.0 %, 97.0 %).

## Выявление пациентов с риском снижения когнитивных функций

Способность единичного маркера Abeta42, а также соотношений биомаркеров pTau/Abeta42 или tTau/Abeta42 выявлять пациентов с более высоким и более низким риском снижения когнитивных функций, которые определяются по изменению клинического показателя в течение 2-летнего периода, оценивали в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002530) на основе образцов, полученных в ходе исследований ADNI1/GO/2.<sup>19</sup> Популяция первичного анализа включала в общей сложности 619 пациентов из когорты с ранними (EMCI, 277) и поздними умеренными когнитивными нарушениями (LMCI, 342) с доступными исходными измерениями в СМЖ с помощью тестов Elecsys. 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 Elecsys CSF в начале исследования была следующей: Abeta42 — 838 (410) пг/мл; pTau — 24.0 (12.0) пг/мл; tTau — 257 (107) 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.

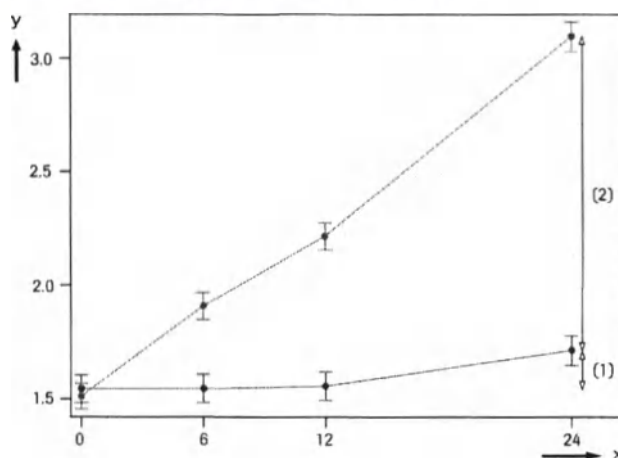
Из-за различных преаналитических процедур между BIOFINDER и ADNI промежуточное исследование RD002475 было использовано для корректировки пороговых значений от Biofinder до ADNI на основе оптимизации для согласованности с результатами ПЭТ.

При использовании указанных пороговых значений для исследования снижения когнитивных функций 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)<br>Оценка (95 % ДИ) | Эффект (2)<br>Оценка (95 % ДИ) |
|------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|
| CDR-SB                 | Abeta42      | 0.31 (0.16, 0.46)              | 1.10 (0.89, 1.31)              |
|                        | pTau/Abeta42 | 0.17 (0.02, 0.32)              | 1.42 (1.21, 1.62)              |
|                        | tTau/Abeta42 | 0.21 (0.07, 0.35)              | 1.41 (1.20, 1.62)              |
| MMSE                   | Abeta42      | -0.25 (-0.53, 0.04)            | -1.79 (-2.19, -1.40)           |
|                        | pTau/Abeta42 | -0.08 (-0.36, 0.20)            | -2.17 (-2.56, -1.77)           |
|                        | tTau/Abeta42 | -0.13 (-0.40, 0.14)            | -2.19 (-2.58, -1.79)           |

Все 3 биомаркера различали пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций в течение 2 лет. Эти соотношения показали более высокую эффективность по сравнению с использованием только маркера Abeta42. Например, изменение в CDR-SB и MMSE в течение 2 лет между биомаркер-положительной и -отрицательной группами в соответствии с соотношением pTau/Abeta42 или tTau/Abeta42 отличалось более чем на 1 и -2.5 единицы (нижний предел доверительного интервала 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 на основе модели для классификации на основе соотношения pTau/Abeta42 (без корректировки на генотип ApoE4):



x: Визит y: CDR-SB

Рисунок: полученная на основе модели средняя и стандартная погрешность CDR-SB в биомаркер-положительной (красный) и -отрицательной (синий) группах в соответствии с соотношением pTau/Abeta42 за время наблюдения (ось x; момент времени визита в месяцах). Эффекты (1) и (2), описанные выше, обозначены стрелками.

## Пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций

Поскольку в исследовании BioFINDER использовали другую процедуру преаналитической обработки по сравнению с той, которая описана в разделе «Сбор и подготовка образцов», в исследовании RD002842 был определен корректирующий коэффициент для коррекции пороговых значений для нового преаналитического протокола, определенного с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II. Корректирующий коэффициент был получен путем объединения процедуры



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas®

преаналитической обработки Biofinder, определенной с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF первого поколения, и новой преаналитической процедуры, определенной с помощью теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II.

Новые пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций с использованием преаналитической процедуры, описанной в разделе «Сбор и подготовка образцов», представлены ниже:

Если Abeta42  $\leq$  1030 пг/мл  $\Rightarrow$  результат теста положительный.

Если Abeta42  $>$  1030 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:

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

Если соотношение tTau/Abeta42\*  $>$  0.28  $\Rightarrow$  результат теста положительный.

Если соотношение tTau/Abeta42\*  $\leq$  0.28  $\Rightarrow$  результат теста отрицательный.

\* Перед сравнением с 0.28 соотношение следует округлить до 3 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

В случаях если Abeta42  $<$  150 пг/мл, Abeta42  $>$  2500 пг/мл, tTau  $>$  1300 пг/мл, tTau  $<$  80 пг/мл, значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

## Список литературы

- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, et al. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical* 2013;2:497-511.
- Blennow K, Zetterberg H, Anne M. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect* 2012;2:a006221:1-23.
- Bates KA, Verdile G, Li QX, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Molecular Psychiatry* 2009;14:469-486.
- Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. *Advances in Medical Sciences* 2015;60:76-82.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6:131-144.
- 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.
- Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):379-390.
- 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.
- 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.

- Li J-Q, Lan T, Hui-Fu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:476-484.
- Jack CR, 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;7:257-62.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dement* 2011;7:270-279.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of  $\beta$ -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement* 2016;12:517-526.
- 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.
- [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)
- <http://www.adni-info.org/>

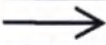
Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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](http://dialog.roche.com) для определения используемых символов):

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

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

© 2021, Roche Diagnostics



08821941500V1.0

# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

CE 0123



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

+800 5505 6606





# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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

## Показания

Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II представляет собой иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека (СМЖ).

1. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет болезни Альцгеймера (БА) и других причин когнитивных нарушений. Результат выше порогового значения согласуется с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Отрицательные результаты ПЭТ, выполненной для выявления отложений  $\beta$ -амилоида, указывают на то, что нейритные бляшки единичны или отсутствуют, и не согласуются с невропатологическим диагнозом БА\* на момент получения изображения; отрицательный результат сканирования снижает вероятность того, что когнитивные нарушения пациента вызваны БА.

2. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF 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 позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно.

3. Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF 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.

## Ограничения к применению

• Тест Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.

Положительный результат теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II и/или положительное соотношение результата теста Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF или Elecsys Total-Tau CSF к результату теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.

• Безопасность и эффективность теста Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II 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.

## Пределы и диапазоны измерений (дополнение)

### Нижние пределы измерения (дополнение)

\* Нижний предел диапазона измерения 100 пг/мл - установлен как ограничение в программном обеспечении анализатора ввиду отсутствия клинической значимости у диапазона измерения 100 пг/мл - 150 пг/мл. В сервисном режиме работы анализатора можно определить значение предела обнаружения

= 100 пг/мл, соответствующее аналитической чувствительности теста.

## Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации аналита не более 10%.

## Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 150 пг/мл - 2500 нг/мл в пределах  $1 \text{ пг/мг} \pm 0,1 \text{ пг/мг}$ .

## Интерсепт

| Интерсепт | Диапазон концентраций, пг/мл |
|-----------|------------------------------|
| 80 %      | 1700-2300                    |
| 50 %      | 1100-1600                    |
| 20 %      | 300-900                      |

## Тест на открытие

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

## Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 100 пг/мл

## pH

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| R1 (Abeta42 Elecsys R1) (25°C) | 6,9 - 7,5  |
| R2 (Abeta42 Elecsys R2) (25°C) | 7,1 - 7,3  |
| M (SA Coat-Beads)              | 7,4 ± 0,05 |

## Плотность

|                         |                                 |
|-------------------------|---------------------------------|
| R1 (Abeta42 Elecsys R1) | 0,913 - 1,116 г/см <sup>3</sup> |
| R2 (Abeta42 Elecsys R2) | 0,913 - 1,116 г/см <sup>3</sup> |
| M (SA Coat-Beads)       | 1,01 г/см <sup>3</sup> ± 5%     |

## Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытого 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 концентрации белка  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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 AB42 2.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 12,4 мл, флакон с черной крышкой - R1, объем реагента во флаконе 18,8 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 15,8 мл.

## Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона):  
26 мл  $\pm 10\%$

Толщина стенки флакона: 0,75 мм  $\pm 10\%$

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 М (прозрачная крышка):**

Длина: 25,8мм  $\pm 10\%$

Ширина: 21,8мм  $\pm 10\%$

Высота: 28,8мм  $\pm 10\%$

**Флакон с реагентом R1 (серая крышка):**

Длина: 25,8мм  $\pm 10\%$

Ширина: 21,8мм  $\pm 10\%$

Высота: 28,8мм  $\pm 10\%$

**Флакон с реагентом R2 (черная крышка):**

Длина: 25,8мм  $\pm 10\%$

Ширина: 21,8мм  $\pm 10\%$

Высота: 28,8мм  $\pm 10\%$

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): 95мм  $\pm 10\%$  x 34 мм  $\pm 10\%$  x 114 мм  $\pm 10\%$ ).

Вес: 96 г  $\pm 10\%$

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

### Маркировка

В соответствии с директивами и регламентами EC 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 концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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» ("Roche Diagnostik GmbH"), 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](mailto:moscow.reception2_dia@roche.com)

Кат. номер 08821941190



# Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

cobas®

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

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

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

## Условия транспортировки

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

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

## Стерилизация

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

## Требования к охране окружающей среды

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

## Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), в вариантах исполнения с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общими 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 концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), 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:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика"



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

ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e502/701/702 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 e503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions) (состоит из модулей e303 и e402).

**\*\*Используются совместно с:**

Набор калибраторов для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet B-Amyloid (1-42) II cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl B-Amyloid (1-42) CSF II 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, 29.11.2021 г.

[Подпись]

Зенни Хундт (Senni Hundt)

Временно исполняющая обязанности нотариуса в г. Маннхайм

Клаудии Зеелер (Claudia Seeler)

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)\*№ 7, 23\*68161 Маннхайм \* Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 \* Факс +49 621 860 862-89 \* [KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE](mailto:KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE) \* [WWW.NOTARIAT-Q7.DE](http://WWW.NOTARIAT-Q7.DE)



08821941500V1.0

## Elecsys $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), в вариантах исполнения

**II. Реагенты в кассете для количественного определения концентрации белка В-амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys B-Amyloid (1-42) CSF II cobas e analyzers/AB42 2), вариант исполнения 100 тестов»**

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

### РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 25 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

«Рош Диагностика ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

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

## Список литературы

- 1 Ванденберг Р., Адамчук К., Дюпонт П. (Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P) и др. "Амилоидная ПЭТ в клинической практике: Ее место в многомерном пространстве болезни Альцгеймера". Журнал "Клиническая нейровизуализация" 2013;2:497-511.
- 2 Бленноу К., Цеттерберг Х., Анне М. (Blennow K, Zetterberg H, Anne M). "Биомаркеры жидкости при болезни Альцгеймера". Журнал "Перспективы Колд Спринг Харбор" (Cold Spring Harb Perspect) 2012;2:a006221:1-23.
- 3 Бейтс К.А., Вердиль Д., Ли К.К. (Bates KA, Verdile G, Li QX) и др. "Механизмы клиренса пептида амилоида- $\beta$  болезни Альцгеймера: последствия для разработки терапии и диагностических тестов". Журнал "Молекулярная психиатрия" 2009;14:469-486.
- 4 Левчук П., Мрочко Б., Фаган А. (Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A) и др. "Биомаркеры болезни Альцгеймера и легкого когнитивного расстройства: современная перспектива". Журнал "Достижения в области медицинских наук" 2015;60:76-82.
- 5 Бленноу К., Хампель Х., Вайнер М. (Blennow K, Hampel H, Weiner M) и др. "Биомаркеры спинномозговой жидкости и плазмы крови при болезни Альцгеймера". Журнал "Природа. Обзоры. Генетика" 2010;6:131-144.
- 6 Маттссон Н., Цеттерберг 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.
- 7 Хампель Х., Бленноу К. (Hampel H, Blennow K). "Тау и  $\beta$ -амилоид СМЖ как биомаркеры легкого когнитивного расстройства". Журнал "Диалоги в клинической нейронауке" 2004;6(4):379-390.
- 8 Блом Е.С., Гиедрайтис В., Цеттерберг 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.
- 9 Снидер Б.Д., Фаган А.М., Роу 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.
- 10 Ли Д.-К., Лан Т., Ху-Фу В. (Li J-Q, Lan T, Hui-Fu W) и др. "Факторы риска для прогнозирования перехода от легкого когнитивного расстройства к болезни Альцгеймера: систематический обзор и мета-анализ когортных исследований". "Журнал неврологии, нейрохирургии и психиатрии" 2016; 87:476-484.
- 11 Джек К.Р., Альберт М.С., Кнопман 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". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:257-62.
- 12 Альберт М.С., ДеКоски С.Т., Диксон Д. (Albert MS, DeKosky ST, Dickson D) и др. "Диагноз легкого когнитивного расстройства вследствие болезни Альцгеймера". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:270-279.
- 13 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. Неврология" (Lancet) 2014; 13:614-629.
- 14 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 СМЖ АВ 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".
- 15 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".
- 16 Биттнер Т., Цеттерберг Х., Тениссен К.Е. (Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE) и др. "Технические характеристики нового, полностью автоматизированного электрохемилюминесцентного иммуноанализа для количественного определения  $\beta$ -амилоида (1-42) в спинномозговой жидкости человека". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2016;12:517-526.
- 17 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 сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.
- 18 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/)
- 19 <http://www.adni-info.org/>

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

[Логотип: «Рош»]



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

Перевод выполнила переводчик

Плиткина Янина Олеговна



Российская Федерация  
Город Москва  
Двадцатого декабря две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Плиткиной Янины Олеговны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 60 - 2886

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано  
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов

Л.В.Дейнеко

