



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

Disposición

Número: DI-2018-1620-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Febrero de 2018

Referencia: 1-47-3110-657-17-5

VISTO el expediente N° 1-47-3110-657-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico uso In Vitro denominado **Elecsys PAPP-A**.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado **Elecsys PAPP-A**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-740-557", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **Elecsys PAPP-A**.

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la proteína plasmática A asociada al embarazo en suero humano en el analizador cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-PAPP-A-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-PAPP-A marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml) .

Período de vida útil y condición de conservación: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-657/17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.20 08:47:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.20 08:47:54 -0300

PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

REF		Σ	SYSTEM
07027621190	07027621500	100	cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
PAPP-A	10089

Nota

El valor medido de PAPP-A de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de PAPP-A empleado. Los valores de PAPP-A de una muestra de paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. En caso de cambiar de método de determinación de PAPP-A durante el control del tratamiento, los valores del mismo deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la proteína plasmática A asociada al embarazo en suero humano.

El presente ensayo está destinado a ser utilizado en combinación con otros parámetros a fin de evaluar el riesgo para la trisomía 21 (síndrome de Down) durante el primer trimestre del embarazo. Para diagnosticar aberraciones cromosómicas se requieren análisis posteriores.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador **cobas e 801**.

Características

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es una glucoproteína de gran tamaño compuesta por dos subunidades con un peso molecular de 200 kDa. La PAPP-A pertenece a la superfamilia metzincina de las peptidasas dependientes del zinc y fue aislada inicialmente en el suero de las embarazadas, donde su concentración aumenta permanentemente hasta la fecha del parto. La PAPP-A es producida por el trofoblasto y secretada al suero materno donde circula principalmente como un complejo heterotetramérico de 2:2, junto con las dos subunidades de la proforma de la proteína básica más importante del eosinófilo (proMBP).^{1,2,3}

La concentración de PAPP-A, combinada con la determinación de β hCG libre y la determinación sonográfica de la translucencia nucal (TN) identifica a mujeres portadoras de un feto con riesgo de padecer el síndrome de Down durante el primer trimestre del embarazo (semanas 8-14).^{4,5,6} La utilización de esta combinación de marcadores permite obtener tasas de detección de hasta el 70 % (únicamente por marcadores séricos) y del 90 % (combinados con TN) con una tasa de resultados falsamente positivos del 5 %.^{5,7,8,9}

Cuando el examen sonográfico incluye la medición del hueso nasal, se alcanza una tasa de detección del 97 %.¹⁰ Basándose en la edad materna puede calcularse el riesgo de que el embarazo se encuentre afectado por el síndrome de Down utilizando un algoritmo específico.^{5,11,12} Según el resultado obtenido, puede indicarse un test prenatal no invasivo (NIPT, por sus siglas en inglés) en ADN fetal libre o un diagnóstico invasivo.^{13,14,15,16} A las mujeres en las que se detectó un riesgo elevado de aneuploidía durante el cribado del primer trimestre debería ofrecerse asesoramiento genético así como la opción de una biopsia corial o una amniocentesis.¹⁷

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 9 μ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PAPP-A y un anticuerpo monoclonal anti-PAPP-A marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina)rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como PAPP-A.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 5,8 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-PAPP-A~biotina, 1 frasco, 9,9 mL: Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PAPP-A (ratón) 2.0 mg/L; tampón TRIS 50 mmol/L, pH 7.0; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-PAPP-A~Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 10,3 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PAPP-A (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.0 mg/L; tampón fosfato 50 mmol/L, pH 7.4; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas link**.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador cobas e 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

No emplear plasma.

Estable durante 8 horas a 20-25 °C; 3 días a 2-8 °C; 3 meses a -20 °C (\pm 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar al resultado de los análisis. Si se ANMAT

Elecsys PAPP-A

muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04854101200, PAPP-A CalSet para 4 x 1.0 mL
 - [REF] 04899881200, PreciControl Maternal Care para 6 x 2.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador **cobas e 801**
- Para calcular el riesgo de trisomía 21:
- [REF] 07027303190, Elecsys free β hCG, 100 pruebas
 - [REF] 04854080200, free β hCG CalSet para 4 x 1.0 mL
 - Un software adecuado, como p. ej. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o posterior)

Accesorios para el analizador **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a un test comercial de PAPP-A que, a su vez, había sido estandarizado frente a la preparación estándar IRP 78/610 de la OMS.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio puede asegurar una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si el control de calidad está fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Maternal Care.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en mUI/L, UI/L o mUI/mL).

Factores de conversión:

$$\begin{aligned} \text{mUI/mL} \times 1000 &= \text{mUI/L} \\ \text{mUI/mL} \times 1 &= \text{UI/L} \\ \text{UI/L} \times 1000 &= \text{mUI/L} \end{aligned}$$

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	$\leq 205 \mu\text{mol/L}$ o $\leq 12 \text{ mg/dL}$
Hemoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ o $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ o $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Factores reumatoides	$\leq 1000 \text{ UI/mL}$
IgG	$\leq 70 \text{ g/L}$

Criterio: Para concentraciones $\leq 40 \text{ mUI/L}$ se obtuvo una desviación de $\leq 6 \text{ mUI/L}$. Para concentraciones de entre 40-200 mUI/L se obtuvo una desviación de $\leq 15 \%$. Para concentraciones $> 200 \text{ mUI/L}$ se obtuvo una desviación de $\leq 10 \%$.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ($> 5 \text{ mg/día}$), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se ha registrado el efecto prozona (high dose hook) con concentraciones de PAPP-A de hasta 120000 mUI/L.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

En el caso de que el valor PAPP-A medido sea obviamente demasiado bajo, por ejemplo, < 0.2 múltiplos de la mediana (MoM), se recomienda o excluir PAPP-A del cálculo de riesgo del 1.º trimestre, o efectuar un cribado de la trisomía en el 2.º trimestre.

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys PAPP-A

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

8-9300 mUI/L (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 8 mUI/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 9300 mUI/L o hasta 93000 mUI/L en muestras diluidas al 1/10.

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 4 mUI/L

Límite de Detección = 8 mUI/L

Límite de Cuantificación = 20 mUI/L

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio para la precisión de ≤ 20 %.

Se efectuó un estudio interno en base al protocolo EP17-A2 del CLSI. El Límite de Blanco y el Límite de Detección se determinaron resultando:

Límite de Blanco = 2.03 mUI/L

Límite de Detección = 5.31 mUI/L

El Límite de Cuantificación se determinó con ≥ 4 muestras de suero humano durante 5 días en 5 réplicas por día en 1 analizador calculándose un coeficiente de variación de precisión intermedia de ≤ 20 %. El Límite de Cuantificación fue de 11.3 mUI/L.

Dilución

Las muestras con concentraciones de PAPP-A superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:10 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser ≥ 500 mUI/L.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos y funcionamiento clínico

Los resultados indicados a continuación fueron obtenidos con el test Elecsys PAPP-A.

1. Estudio del intervalo de referencia utilizando un panel de muestras de 500 donantes sanas no embarazadas (estudio Roche N° R04P026) < 7.15 mUI/L (percentil 95)

2. Estudio de evaluación del funcionamiento para el test Elecsys PAPP-A y el test Elecsys free β hCG para la evaluación del riesgo de trisomía 21 en el primer trimestre del embarazo (estudio de Roche No. B05P020, de Mayo del 2011 y estudio de Roche No. CIM 000950 de Mayo del 2011)¹⁸

Las determinaciones efectuadas con el test Elecsys free β hCG y el test Elecsys PAPP-A se llevaron a cabo en 6 centros clínicos de Bélgica, Suiza, Dinamarca, Inglaterra y Alemania. Los valores de la mediana (semanas gestacionales 8+0 - 14+0) fueron calculados a partir del análisis de regresión log-lineal de 4841 valores de PAPP-A para la mitad de la semana respectiva (semana $n+3$). La edad gestacional fue calculada a partir de la longitud cráneo-rabadilla (LCR) obtenida por ultrasonido según Robinson.¹⁹

Semanas de gestación	8+0 - 8+6	9+0 - 9+6	10+0 - 10+6	11+0 - 11+6	12+0 - 12+6	13+0 - 13+6
Número de muestras	178	302	465	805	1557	1438
Valor de la mediana a la mitad de la semana (mUI/L)	289	580	1144	1647	2664	4349

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Para el análisis prenatal se recomienda que los valores de la mediana sean reevaluados periódicamente.

Datos de funcionamiento clínico

En total, fueron analizadas 2629 muestras obtenidas por rutina clínica con resultados conocidos. 107 de un total de 2629 muestras eran de embarazos con el síndrome de Down confirmado. Todas las muestras fueron medidas paralelamente con pruebas certificadas por la Fundación de Medicina Fetal (FMF) para PAPP-A y free β hCG. El cálculo del riesgo fue realizado utilizando el software SsdwLab, versión 5.0. El software utiliza un algoritmo descrito por Palomaki et al.²⁰ basado en cálculos matemáticos para la distribución gaussiana multivariante según publicado.²¹ El análisis del riesgo se realiza a partir de la edad materna, la translucencia nucal así como de los resultados de los parámetros bioquímicos, corregidos por diferentes factores tales como por ejemplo el peso materno, el tabaquismo y la pertenencia étnica de la embarazada.

Cálculo individual del riesgo

El cálculo del riesgo individual de cada mujer de ser portadora de un feto único afectado de trisomía 21 fue evaluado sin considerar los datos de la translucencia nucal (NT) a fin de demostrar el funcionamiento de los métodos bioquímicos. El peso materno y el tabaquismo fueron tenidos en cuenta como factores de corrección. Se comparó la concordancia del análisis de riesgo respecto de una combinación de métodos de otra empresa utilizando el valor de corte ya establecido en el laboratorio participante.^{22,23}

El usuario es responsable de escoger el punto de corte que se aplicará a procedimientos posteriores.

Datos del análisis de concordancia

A. Análisis de concordancia en embarazos no afectados ($n = 2522$)

Punto de corte 5 % TFP ^{b)}	Riesgo > punto de corte (Roche*)	Riesgo < punto de corte (Roche*)
Riesgo > punto de corte (competidor**)	109 (4.32 %)	18 (0.71 %)
Riesgo < punto de corte (competidor**)	17 (0.67 %)	2378 (94.3 %)

b) TFP = tasa de resultados falsamente positivos

En 2522 muestras no afectadas, los métodos de Roche clasificaron correctamente 2396 muestras (especificidad: 95.0 %) en comparación a las 2395 (especificidad: 95.0 %) que fueron correctamente clasificadas por los métodos de la competencia.

B. La tasa de detección en embarazos confirmados con trisomía 21 ($n = 107$)

Punto de corte de 5 % TFP	Riesgo > punto de corte (Roche*)	Riesgo < punto de corte (Roche*)
Riesgo > punto de corte (competidor**)	86 (80.4 %)	0
Riesgo < punto de corte (competidor**)	4 (3.74 %)	17 (15.9 %)

En 107 muestras afectadas, los métodos Roche demostraron una tasa de detección del 84.1 % (90/107) en comparación con el 80.4 % (86/107) obtenido por los métodos de la competencia.

* Resultados combinados de las pruebas Elecsys PAPP-A y Elecsys free β hCG

** Resultados combinados de las pruebas PAPP-A y free β hCG de la competencia

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys PAPP-A

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento del test en el analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 801					
Muestra	Media mUI/L	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE mUI/L	CV %	DE mUI/L	CV %
Suero humano 1	8.35	0.419	5.0	0.575	6.9
Suero humano 2	18.4	0.491	2.7	0.740	4.0
Suero humano 3	335	5.60	1.7	6.80	2.0
Suero humano 4	2518	40.6	1.6	57.1	2.3
Suero humano 5	4968	86.9	1.7	127	2.6
Suero humano 6	9090	217	2.4	289	3.2
PC ^{c)} Maternal Care1	4861	63.7	1.3	89.6	1.8
PC Maternal Care2	2555	34.4	1.3	40.6	1.6
PC Maternal Care3	259	3.32	1.3	4.27	1.6

c) PC = PreControl

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys PAPP-A, [REF] 07027021190 (analizador **cobas e 801**; y) y el test Elecsys PAPP-A, [REF] 04854098200 (analizador **cobas e 601**; x) generó las siguientes correlaciones (en mUI/mL):

Número de muestras medidas: 128

Passing/Bablok ²⁴	Regresión lineal
$y = 1.00x - 1.54$	$y = 1.01x - 12.8$
$r = 0.978$	$r = 0.998$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 7.99 y 9231 mUI/mL.

Especificidad analítica

No se registró reactividad cruzada contra el angiotensinógeno.

Referencias bibliográficas

- Bischof P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. Seminars in Reproductive Endocrinology 1992;10(2):127-135.
- Rosen SW. New Placental Proteins: Chemistry, Physiology and Clinical Use. Placenta 1986;7:575-594.
- Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, et al. Complex of Pregnancy-associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein. J Biol Chem 2003;278(4):2106-2117.
- Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. Obstetrics & Gynecology 2006;108(5):1192-1199.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011;31(1):7-15.
- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. Ann Clin Biochem 2002;39:567-576.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. New Eng J Med 2005;353(19):2001-2011.
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:221-226.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-310.
- Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:618-624.
- Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-years prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:528-534.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. Fetal Diagn Ther 2014;35:185-192.
- Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(3):183-187.
- Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, et al. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:74-83.
- Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:48-54.
- ACOG Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol 2007;109:217-227.
- Tørring N, Aulesa C, Eiben B, et al. Performance characteristics of Elecsys free β hCG and PAPP-A for first trimester trisomy 21 risk assessment in gestational weeks 8+0 to 14+0. LaboratoriumsMedizin 2016;40(1):21-29.
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975;82(9):702-710.
- Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum α -fetoprotein, age, and Down syndrome risk. Am J Obstet Gynecol 1987;156:460-463.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;27:452-458.
- Bray I, Wright DE, Davies C, et al. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. Prenat Diagn 1998;18:9-20.
- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. Clin Chim Acta 2002;323:1-16.
- 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.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).


CONTENT

Contenido del estuche

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT


Elecsys PAPP-A



SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.
© 2017, Roche Diagnostics



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



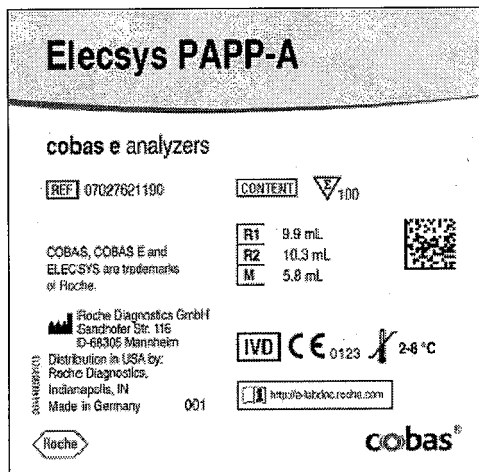
PROYECTO DE ROTULOS

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

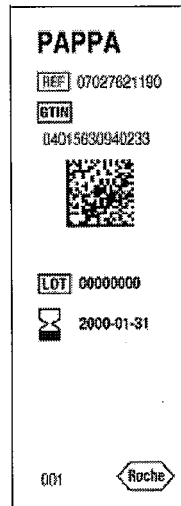
PROYECTO DE ROTULOS

- Catálogo N° 7027621 – Elecsys PAPP-A

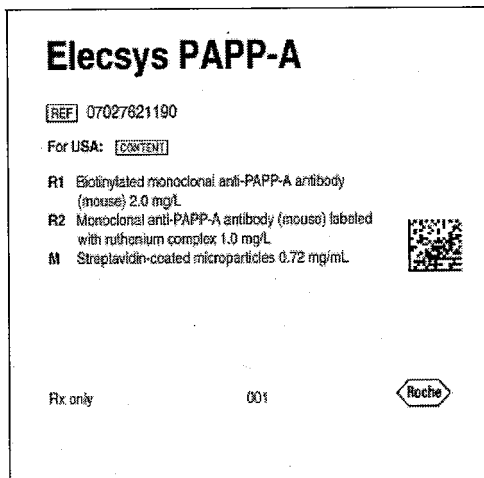
Rótulos externos:



Pos.01



Pos.03



Pos.02

Sobre-rótulo externo colocado locamente

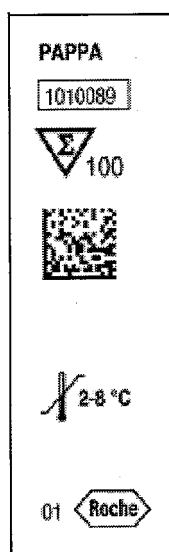
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

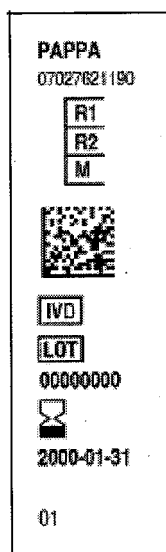
Uso profesional exclusivo

IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

Rótulos internos Elecsys PAPP-A:



Pos.04



Pos.05



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo.

Número: IF-2018-02332710-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 15 de Enero de 2018

Referencia: 1-47-3110-657-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.15 11:53:48 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.15 11:53:50 -03'00'



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N. M. A.T

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-657/17-5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: . **Elecsys PAPP-A.**

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la proteína plasmática A asociada al embarazo en suero humanos en el analizador cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-PAPP-A-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-PAPP-A marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml) .

Período de vida útil y condición de conservación: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA)

//..

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO
PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-557.

Disposición N°

1620

20 FEB. 2018

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.