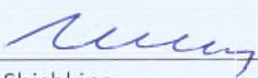


To Roszdravnadzor
From Biocartis NV, Belgium

We send you the following documents for a medical device registration in the Russian Federation:

Instruction for use for medical device "Idylla EGFR Mutation Test for the determination of somatic mutations in the EGFR oncogen for in vitro laboratory studies by real-time PCR using the Idylla Analyzer" (Тест Idylla EGFR Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене EGFR для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla).

 20/01/2020
Ruslana Shishkina
International Regulatory Affairs Specialist
Biocartis NV

Seen for legalization of
the signature of *Ruslana
Shishkina*

Antwerpen, 20.12.2020

Biocartis nv
Generaal De Wittelaan 11 B:
2800 Mechelen
Belgium
+32 (0)15 632 600



Biocartis NV – Generaal de Wittelaan 11 B3 – 2800 Mechelen – Belgium – KBO 0827475227
www.biocartis.com



Инструкция по применению

Тест Idylla EGFR Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене EGFR для лабораторных исследований *in vitro* методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla

● Idylla EGFR Mutation Test



Biocartis NV
Generaal de Wittelaan 11 B
2800 Mechelen, Belgium (Бельгия)
www.biocartis.com



BCT007551



A0060/6



Для диагностики *in vitro*



06/2017



BIOCARTIS

Содержание

1 Idylla EGFR Mutation Test	4
1.1 Название	4
2 Назначение / Показания для применения	4
2.1 Назначение	4
2.2 Показания для применения	4
3 Научная основа	5
4 Краткое описание и объяснение Теста	6
4.1 Принципы методики	6
4.2 Принципы специфического для теста программного обеспечения	9
5 Содержание продукта	10
5.1 Поставляемые материалы	10
5.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект	11
6 Предупреждения и меры предосторожности	12
7 Хранение Картриджей и обращение с ними	13
8 Тип препарата, его хранение и приготовление	15
8.1 Требования к препаратам	15
8.2 Хранение	16
8.3 Приготовление образца	16
8.3.1 Срезы FFPE	16
8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE	16
9 Выполнение теста	17
9.1 Методика теста	17
9.2 Контроль качества	18
10 Интерпретация результатов	19
10.1 Действительный Картридж	19
10.1.1 Обнаружена мутация гена EGFR	20
10.1.2 Мутация гена EGFR не обнаружена	23
10.1.3 Недействительный результат	23
10.1.4 Cq контроля EGFR	24
10.2 Неверный Картридж	25
11 Ограничения	26
12 Характеристики	27

12.1 Аналитическая чувствительность.....	27
12.2 Аналитическая специфичность и инклюзивность.....	29
12.3 Воспроизводимость.....	30
12.3.1 Воспроизводимость между лабораториями.....	31
12.3.2 Воспроизводимость между партиями.....	31
12.4 Точность: эффективность теста Idylla EGFR Mutation Test по сравнению с эталонным методом.....	32
12.5 Вмешивающиеся вещества.....	34
12.6 Коммутативность.....	35
13 Ссылки.....	36
14 Часто используемые символы.....	37
15 Контактная информация.....	39

1 Idylla EGFR Mutation Test

1.1 Название

Тест Idylla EGFR Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене EGFR для лабораторных исследований *in vitro* методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla

Краткое название:

Idylla EGFR Mutation Test , EGFR

Состав:

1. Картридж для теста Idylla EGFR – 6 шт. в упаковке
2. Специфическое для EGFR Mutation Test программное обеспечение Пакет Типа Теста (Test Type Package) виртуальном носителе (при необходимости)
3. Инструкция по применению

2 Назначение / Показания для применения

2.1 Назначение

Для диагностики *in vitro*.

Для использования в Системе Biocartis Idylla.

Biocartis Idylla EGFR Mutation Test, выполняемый с помощью Системы Biocartis Idylla™, является диагностическим тестом *in vitro*, предназначенным для качественного определения мутаций в экзоне 18 (G719A/C/S), экзоне 21 (L858R, L861Q), экзоне 20 (T790M, S768I) и делеций экзона 19 и вставок экзона 20 онкогена EGFR. Для теста Idylla EGFR Mutation Test используются фиксированные в формалине и залитые парафином (FFPE) срезы тканей немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) человека.

Тест Idylla EGFR Mutation Test охватывает весь процесс от подготовки образца FFPE до получения результата: полностью интегрированное приготовление образца, высвобождение нуклеиновых кислот, последующая амплификация с помощью ПЦР (Полимеразной Цепной Реакции) в режиме реального времени и детекция, а также анализ данных.

2.2 Показания для применения

Тест Idylla EGFR Mutation Test предназначен для определения статуса мутации гена EGFR в опухоли пациентов с метастатическим НМРЛ на момент диагностирования распространенного заболевания, и для облегчения принятия многопрофильной группой специалистов стратегического решения о лечении.

Тест Idylla EGFR Mutation Test не предназначен для диагностики НМРЛ.

2.3 Целевой пользователь

Тест Idylla EGFR Mutation Test предназначен для профессионального применения. Тест могут выполнять лабораторные техники с ограниченным опытом молекулярных исследований и опытные врачи-лаборанты, работающие в клинических лабораториях, в частности, в патоморфологических или контрольных лабораториях.

3 Научная основа

Рак легкого делится на два основных гистологических подтипа: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). За последние десять лет стало очевидно, что НМРЛ можно дополнительно разделить на подгруппы на молекулярном уровне на основании рекуррентных «драйверных» реаранжировок, которые возникают в многочисленных онкогенах, включая AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET и ROS1. Эти мутации редко обнаруживаются совместно в одной опухоли.

Данные мутации можно обнаружить во всех гистологических подтипах НМРЛ (включая аденокарциному, плоскоклеточную карциному (ПКК) и крупноклеточную карциному) у пациентов, курящих на момент постановки диагноза, куривших в прошлом и никогда не куривших. У никогда не куривших пациентов с аденокарциномой частота встречаемости реаранжировок онкогенов EGFR, HER2, ALK, RET и ROS1 является наибольшей. Важно то, что в настоящее время доступны или разрабатываются таргетные ингибиторы (малые молекулы) для лечения пациентов со специфическими молекулярными подтипами рака легкого. Наличие делеции экзона 19 (48 %) и мутации L858R в экзоне 21 (43 %) гена EGFR является прогностическим фактором для получения пользы от лечения ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR. Поэтому данные мутации рассматриваются как сенсibilизирующие мутации гена EGFR. Данные показали, что у пациентов с сенсibilизирующими мутациями гена EGFR, получавших лечение ИТК EGFR в качестве системной терапии первой линии (эрлотиниб или gefитиниб), наблюдалось улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания до получения стандартной химиотерапии первой линии. Однако наличие этих мутаций не является прогностическим фактором для общей выживаемости для таких пациентов с НМРЛ, независимо от лечения. Мутации гена EGFR обнаруживаются приблизительно у 10 % пациентов с НМРЛ европейского происхождения и у до 50 % пациентов азиатского происхождения. (Ссылка №21)

4 Краткое описание и объяснение Теста

4.1 Принципы методики

Система Biocartis Idylla осуществляет весь процесс от подготовки образца до результата: полностью интегрированное приготовление образца, последующая амплификация с помощью ПЦР в режиме реального времени и обнаружение целевых последовательностей. Система Idylla состоит из Консоли Idylla, подсоединенной к одному или нескольким Анализаторам Idylla. Картриджи Idylla, разработанные для конкретных областей применения, могут анализироваться на Системе Idylla с использованием специального программного обеспечения EGFR (пакет типа теста, ПТТ EGFR).

Специальное программное обеспечение Idylla EGFR (ПТТ EGFR) автоматически анализирует полученные данные ПЦР. Методика теста и анализ данных были валидированы для препаратов FFPE.

Информация

Полное описание Системы Idylla см. в Руководстве пользователя Idylla.

Idylla EGFR Mutation Test предназначен для качественного определения мутаций в экзоне 18 (G719A/C/S), экзоне 20 (T790M, S768I), экзоне 21 (L858R, L861Q), делеций экзона 19 и вставок экзона 20 онкогена *EGFR*.

Картриджи для Теста EGFR готовы к применению и содержат необходимые реагенты для приготовления образца и проведения ПЦР-амплификации с детекцией в режиме реального времени, начиная с введения срезов ткани FFPE.

Idylla EGFR Mutation Test включает в себя следующие этапы:

• **Разжижение материала FFPE и лизис клеток:**

после введения среза ткани FFPE в Картридж сочетанное воздействие химических реагентов, ферментов, тепла и фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU) вызывает депарафинизацию и разрушение ткани, а также лизис клеток. Нуклеиновые кислоты высвобождаются и готовы к последующей амплификации ПЦР.

• **ПЦР в режиме реального времени с использованием аллель-специфических праймеров:**

ДНК амплифицируется, и целевые последовательности выявляются благодаря флуоресценции. Все реагенты для выполнения ПЦР имеют стабильный состав и предназначены для качественного определения мутаций в экзоне 18 (G719A/C/S), экзоне 21 (L858R, L861Q), экзоне 20 (T790M, S768I), делеций экзона 19 и вставок экзона 20 онкогена *EGFR*.

Детекция этих конкретных мишеней осуществляется с помощью меченных флуоресцентным красителем зондов. В процессе амплификации и детекции генерируются флуоресцентные сигналы, которые затем анализируются специальным программным обеспечением EGFR (ПТТ) и преобразуются в генетический сигнал.

В конце цикла на экране Консоли появляется результат, сообщающий о наличии или отсутствии конкретной мутации или группы мутаций в гене *EGFR* анализируемого образца. Мутации, которые могут быть обнаружены с помощью теста Idylla EGFR Mutation Test, приводятся в таблице ниже.

Таблица 1. Номенклатура мутаций EGFR, выявляемых с помощью теста *Idylla* EGFR Mutation Test.

EGFR	18	G719A	p.Gly719Ala	c.2156G>C	G719A/C/S
		G719C	p.Gly719Cys	c.2155G>T	
		G719C2	p.Gly719Cys(2)	c.2154_2155delinsTT	
		G719S	p.Gly719Ser	c.2155G>A	
	19	Делеция 9	p.Leu747_Ala750delinsPro	c.2238_2248delinsGC	Делеция экзона 19
				c.2239_2248delinsC	
			p.Leu747_Ala750delinsSer	c.2240_2248del	
		p.Leu747_Glu749del	c.2239_2247del		
		Делеция 12	p.Leu747_Thr751delinsPro	c.2239_2251delinsC	
			p.Leu747_Thr751delinsSer	c.2240_2251del	
		Делеция 15	p.Glu746_Ala750del	c.2235_2249del	
				c.2236_2250del	
			p.Leu747_Thr751del	c.2239_2253del	
				c.2240_2254del	
				c.2238_2252del	
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2237_2251del	
			p.Glu746_Thr751delinsIle	c.2235_2252delinsAAT	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2252delinsT	
			p.Lys745_Ala750delinsThr	c.2234_2248del	
			p.Glu746_Thr751delinsLeu	c.2236_2253delinsCTA	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2253delinsTA	
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2235_2251delinsAG	
			p.Glu746_Thr751delinsGln	c.2236_2253delinsCAA	
				p.Ile744_Ala750delinsValLys	
		Делеция 18	p.Leu747_Pro753delinsSer	c.2240_2257del	
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2255delinsT	
			p.Leu747_Ser752del	c.2239_2256del	
			p.Glu746_Thr751del	c.2236_2253del	
			p.Leu747_Pro753delinsGln	c.2239_2258delinsCA	

Ген		Мутация		Замена аминокислот		Нуклеотидная замена		Длина замены	
EGFR			p.Glu746_Ser752delinsAla	c.2237_2254del					
			p.Glu746_Ser752delinsAsp	c.2238_2255del					
			p.Glu746_Pro753delinsValSer	c.2237_2257delinsTCT					
			p.Glu746_Ser752delinsIle	c.2236_2255delinsAT					
				c.2236_2256delinsATC					
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2256delinsTT					
				c.2237_2256delinsTC					
				c.2235_2255delinsGGT					
		Делеция 21	p.Leu747_Pro753del	c.2238_2258del					
			p.Glu746_Ser752del	c.2236_2256del					
	Делеция 24	p.Ser752_Ile759del	c.2253_2276del						
20	T790M	p.Thr790Met	c.2369C>T			T790M			
	S768I	p.Ser768Ile	c.2303G>T			S768I			
	InsG	p.Asp770_Asn771insGly	c.2310_2311insGGT			Вставка экзона 20			
	InsASV (9)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2307_2308insGCCAGCGTG						
	InsASV (11)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT						
	InsSVD	p.Asp770_Asn771insSerValAsp	c.2311_2312insGCGTGGACA						
	InsH	p.His773_Val774insHis	c.2319_2320insCAC						
21	L858R	p.Leu858Arg	c.2573T>G			L858R			
			c.2573_2574delinsGT						
			c.2573_2574delinsGA						
	L861Q	p.Leu861Gln	c.2582T>A			L861Q			

4.2 Принципы работы специфического для теста программного обеспечения, Пакет Типа Теста (ПТТ)

Специфическое программное обеспечение для EGFR, Пакет Типа Теста, или ПТТ, автоматически анализирует собранные флуоресцентные сигналы. Полученные флуоресцентные сигналы анализируются с целью оценки действительности графика ПЦР. Для каждого действительного графика рассчитывается значение количества циклов (Cq).

Одновременно амплифицируется сохраненный фрагмент в трансмембранной зоне гена EGFR. Такая реакция ПЦР, ген EGFR в целом, является контролем обработки образца (SPC), гарантирующим надлежащее выполнение всего процесса — от подготовки образца до получения результата — и присутствует в каждом из пяти мультимплексов. Кроме того, данная контрольная реакция EGFR позволяет измерить количество амплифицируемой ДНК в образце и используется для анализа статуса мутации образца.

Наличие мутантного генотипа определяется путем вычисления разницы между контрольными значениями Cq для гена EGFR и значениями Cq для сигнала(-ов) от мутантного гена. Такое различие между контрольным сигналом от EGFR и сигналом от мутантного гена обозначают как ΔCq .

Сигнал от мутантного гена считается действительным, если значение ΔCq находится в пределах предварительно установленного валидированного диапазона. Если контрольный сигнал от гена EGFR при реакции ПЦР не выявляется, можно определить результат «мутация не обнаружена», и результат для этой реакции ПЦР считается недействительным.

Для образца будут указаны результаты для семи определений генотипа (см. таблицу ниже). Определение генотипа, для которого выявлен действительный сигнал от мутантного гена, регистрируется как положительное (мутация обнаружена). Определение генотипа, для которого не выявлен действительный сигнал от мутантного гена, регистрируется как отрицательное (мутация не обнаружена).

Сигнал от мутантного гена также может считаться недействительным. В этом случае результат реакции ПЦР, при которой была выявлена мутация, следует считать недействительным. Если определение генотипа охватывает несколько мутаций, например G719A/C/S, делецию экзона 19 и вставку экзона 20, результат определения генотипа будет указан как положительный, если выявляется по меньшей мере один действительный результат, независимо от статуса (действительный/недействительный) или наличия других мутаций в рамках этого определения генотипа. Результаты Теста на EGFR представлены на экране Консоли.

5 Содержание продукта

5.1 Поставляемые материалы

При приобретении Idylla EGFR Mutation Test поставляются следующие материалы:

- Картриджи для Idylla EGFR Mutation Test (коробка с шестью Картриджами, каталожный номер: A0060/6).

Картриджи упакованы в индивидуальные герметичные пакеты. Каждый Картридж содержит необходимые реагенты для проведения одного Idylla EGFR Mutation Test. Картридж герметично запечатан во избежание контакта пользователя, проводящего тест, с реагентами в Картридже.

- Каждый Картридж содержит:
 - Буферный раствор для разжижения: 1,8 мл на Картридж.
 - Ферменты, праймеры и зонды (сухие).
- Физические характеристики поставляемых материалов указаны в таблице ниже.

Таблица 2. Спецификации материалов, поставляемых с Idylla EGFR Mutation Test.

Артикул	Спецификация
Средняя масса запечатанного Картриджа	117,3 г $\pm$ 5,0 г
Размеры Картриджа	96,2 $\pm$ 0,2 мм $\times$ 72,3 $\pm$ 0,2 мм $\times$ 42,2 $\pm$ 0,7 мм (высота $\times$ ширина $\times$ глубина)
Размеры транспортировочного контейнера (6 Картриджей)	305 $\pm$ 0,5 мм $\times$ 140 $\pm$ 0,5 мм $\times$ 92 $\pm$ 0,5 мм (высота $\times$ ширина $\times$ глубина)
Масса транспортировочного контейнера (6 Картриджей)	1 $\pm$ 10% кг
Материалы Картриджа	Внешний контейнер из пластика ABS

5.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект

Следующие материалы не входят в комплект, но требуются для выполнения Idylla EGFR Mutation Test:

Таблица 3. Материалы, требуемые для выполнения Idylla EGFR Mutation Test.

Артикул	Спецификация
Анализатор Idylla	Каталожный номер P0010
Консоль Idylla	Каталожный номер P1010
Пакет типа теста (ПТТ) EGFR	Доступно на защищенном веб-сайте компании https://secure.biocartis.com/#/ Вам будет нужно создать учетную запись пользователя, см. главу 15 «Контактная информация» на странице 39.
Инструкции по выполнению Idylla EGFR Mutation Test	Доступно на веб-сайте www.biocartis.com/ifu с ключевым кодом BCT007551 (см. также этикетку)
Бумажные фильтры Ватмана	Например, GE Healthcare: класс 1: 500 кружков 10 мм. Каталожный номер: 1001-6508 или аналогичные зарегистрированные на территории РФ
Предметные стекла	Например, VWR International, предметные стекла, каталожный № 631-9434 или аналогичные зарегистрированные на территории РФ
Вода без нуклеаз	Например, Sigma-Aldrich, каталожный номер реагентов для молекулярной биологии: W4502 или аналогичные зарегистрированные на территории РФ
Пинцет	(Желательно без насечек) зарегистрированный на территории РФ
Очищающее средство	Например, изопропиловый спирт
Бритвенные лезвия	Например, лезвие с заточкой по одному краю (бритвенные лезвия GEM Scientific), дистрибьютор — компания SPI, каталожный номер: № 05025-AB/05025-MB или аналогичные зарегистрированные на территории РФ

Информация

Дополнительную информацию о получении ПТТ или загрузке Руководства пользователя Idylla™ см. в главе 15 «Контактная информация» на странице 39. Инструкции по установке ПТТ приведены в Руководстве пользователя.

6 Предупреждения и меры предосторожности

К Idylla EGFR Mutation Test применимы следующие предупреждения и меры предосторожности.

- ▮ Для диагностики *in vitro*.
- ▮ Перед выполнением теста внимательно прочитайте инструкции.
- ▮ С пролитым материалом следует обращаться в соответствии с инструкциями, приведенными в Руководстве пользователя Idylla.
- ▮ Не используйте обработанные Картриджи повторно. Картриджи предназначены только для однократного использования.
- ▮ Система разработана таким образом, что материалы будут контактировать только с Картриджем и не будут выходить за его пределы. В маловероятном случае протекания Картриджа используйте перчатки и плотно прилегающие к коже защитные очки. Избегайте вдыхания паров путем обеспечения надлежащей вентиляции (не проглатывайте вытекающее вещество).
- ▮ Не используйте Картридж после окончания его срока годности.
- ▮ Обращайтесь со всеми биологическими препаратами, включая использованные Картриджи, как с потенциально инфицированными. Доступны рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов по обращению с препаратами, их хранению и утилизации (ссылки номер 2, 3, 4).
- ▮ Утилизируйте неиспользованные и просроченные Картриджи как потенциально опасные отходы.
- ▮ При обращении с биологическими образцами соблюдайте правила техники безопасности своего учреждения и используйте соответствующие средства индивидуальной защиты.
- ▮ Все результаты должны интерпретироваться обученным персоналом в сочетании с оценкой клинических признаков, симптомов и анамнеза пациента.
- ▮ Утилизируйте использованные Картриджи в соответствии с процедурами вашей лаборатории.
- ▮ Воздействие на нераспакованный Картридж высокой влажности и высокой температуры может отрицательно повлиять на результаты анализа.
- ▮ Не используйте окрашенные образцы.
- ▮ Для получения дополнительной информации об Анализаторе Idylla обращайтесь к Руководству пользователя Idylla и (или) Паспорту безопасности Idylla.

7 Хранение Картриджей и обращение с НИМИ

После получения храните Картриджи для теста Idylla в пределах температур, указанных на этикетке продукта. Перед использованием убедитесь в том, что температура Картриджей соответствует комнатной (18–25 °C).

Срок годности 18 месяцев при хранении при температуре от 5±3°C до 30±2°C, включая воздействие изменений температуры, возникающих при транспортировке в условиях окружающей среды.

Транспортировка картриджей должна осуществляться при температурном режиме от +2 °C до +30 °C и относительной влажности не выше 65 %.

Неиспользованные Картриджи остаются пригодными до истечения срока годности, указанного на этикетке, при хранении в рекомендуемых условиях и в оригинальной упаковке (т. е. в запечатанном пакете).

ГАРАНТИЯ:

Биокартис НВ (Biacartis NV) гарантирует, что данное изделие прошло комплексную проверку качества по внутренним критериям компании Biacartis, не имеет дефектов и обладает всеми заявленными техническими характеристиками и/или соответствующими свойствами.

При соблюдении условий хранения и рекомендаций по использованию, производитель гарантирует высокое качество работы изделия на протяжении всего срока годности, указанного на упаковке.

Техническое обслуживание (повседневный уход) и ремонт:

Медицинское изделие и его компоненты/принадлежности не подлежат техническому обслуживанию (повседневному уходу) и ремонту.

Для получения дополнительных услуг или поддержки свяжитесь с Вашим местным дистрибьютором. Уполномоченный представитель в Российской Федерации:

ООО «БиоЛайн»

(Российская Федерация, 197046, г. Санкт-Петербург, Пинский переулок, 3, литер А)

Эл. почта: main@bioline.ru

Тел.: (812) 320-49-49

Факс: (812) 320-49-40

«Горячая линия» службы технической поддержки: 8-800-333-00-49.

Вывод из эксплуатации и утилизация:

Система и/или ее части, в частности Картриджи EGFR, должны утилизироваться с соблюдением действующих в Российской Федерации локальных нормативных предписаний и актов (СанПиН 2.1.7.2790-10 (Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами):

- Картриджи (использованные и с истекшим сроком годности) должны утилизироваться с соблюдением действующих локальных предписаний, применительно к классу «Б» (Эпидемиологически опасные отходы).

ВНИМАНИЕ!

- Если Картридж хранился в холодильнике, для достижения надлежащей рабочей температуры его требуется хранить приблизительно один час при комнатной температуре.
- Перед использованием проверьте дату окончания срока годности, указанную на Картридже или пакете Картриджа. Дата окончания срока годности, указанная на Картридже, представляет собой последний день, когда можно использовать Картридж.
- Используйте Картридж в течение 5 дней после вскрытия пакета.
- Используйте Картридж в течение 8 часов после вскрытия пакета и загрузки образца.
- Не используйте Картридж, если пакет проколот или имеет другие признаки повреждения.
- Не используйте Картридж при наличии видимых повреждений. Не используйте Картридж, который роняли или трясли. При использовании Картриджа, который роняли или трясли, можно получить недействительные результаты.
- Работать с Картриджами и образцами следует на чистой и обеззараженной поверхности.
- Не открывайте крышку Картриджа, пока не будете готовы к выполнению Теста.
- Не наклоняйте Картридж после введения в него образца.
- Не пытайтесь повторно открыть крышку Картриджа после введения образца и закрытия крышки, а также после проведения теста.
- С пролитым материалом следует обращаться в соответствии с инструкциями, приведенными в Руководстве пользователя Idylla.
- Обращайтесь со всеми биологическими препаратами, включая использованные Картриджи, как с потенциально инфицированными. Доступны рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов по обращению с препаратами, их хранению и утилизации (ссылки номер 2, 3, 4).
- Утилизируйте неиспользованные и просроченные Картриджи как опасные отходы.
- Не используйте обработанные Картриджи повторно. Картриджи предназначены только для одноразового использования.
- Не подвергайте нераспакованные Картриджи воздействию температуры выше 25 °C и относительной влажности выше 65 %.
- При обращении с биологическими образцами соблюдайте правила техники безопасности своего учреждения и используйте соответствующие средства индивидуальной защиты.
- Не превышайте допустимое количество препарата: 2000 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм и 1000 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм.

8 Тип препарата, его хранение и приготовление

ИНФОРМАЦИЯ

Подготовьте препараты в соответствии со стандартными процедурами вашей лаборатории. Доступны рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов по сбору, транспортировке, приготовлению и хранению препаратов для методов молекулярной диагностики (ссылка номер 4).

ВНИМАНИЕ!

- Чтобы избежать перекрестной контаминации образцов, меняйте перчатки и тщательно очищайте многократно используемые инструменты для работы с образцами, например пинцеты, после использования.
- Для получения правильных результатов обращайтесь со срезами ткани FFPE с осторожностью. Следует прекращать перекрестное загрязнение образцов.

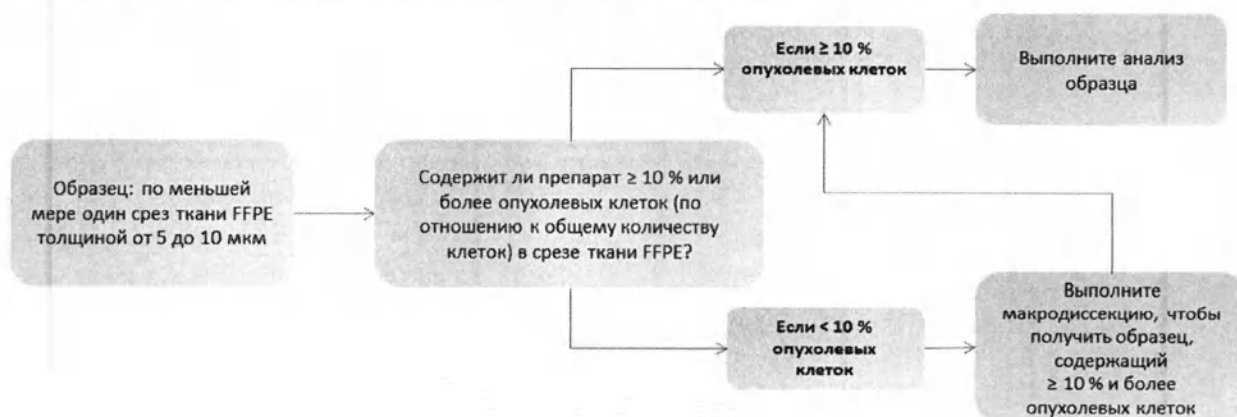
8.1 Требования к препаратам

Необходимо следовать стандартным процедурам фиксации в формалине и заливки парафином. После хирургического удаления зафиксируйте образцы ткани как можно быстрее и ограничьте время фиксации 24 часами для снижения риска выраженной фрагментации ДНК.

В качестве препаратов для Idylla EGFR Mutation Test можно использовать срезы тканей FFPE толщиной от 5 мкм до 10 мкм. В Картридж можно поместить несколько срезов ткани FFPE до получения максимальной общей площади образца 2000 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм (т. е. общая площадь образца 1000 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм).

На основании гистопатологического анализа срезов ткани с окраской гематоксилином и эозином (ГЭ) применяются следующие критерии выбора образца:

Рисунок 1. Критерии, рекомендуемые для выбора образца для Idylla EGFR Mutation Test.



ВНИМАНИЕ!

Для выполнения макродиссекции используйте индивидуальный скальпель или другой подходящий инструмент для каждого образца во избежание перекрестной контаминации образцов.

Использование окрашенных образцов может привести к получению недействительных и (или) недостоверных результатов.

8.2 Хранение

Срезы ткани FFPE толщиной от 5 мкм до 10 мкм могут храниться при температуре 15–30 °C до 60 дней.

8.3 Приготовление образца

8.3.1 Срезы FFPE

Чтобы приготовить образец из среза, выполните следующие инструкции:

Действие	
1	Увлажните два листа фильтровальной бумаги водой без нуклеазы. Пинцетом поместите их на предметное стекло.
2	Пинцетом поместите один или несколько срезов FFPE на один из увлажненных листов фильтровальной бумаги (пока не будут выполнены минимальные требования к опухолевой ткани).
3	Пинцетом поместите второй увлажненный лист поверх среза FFPE.
4	Продолжайте согласно главе 9 «Выполнение теста» на странице 17.

8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE

Для приготовления образца из зафиксированного на предметном стекле среза ткани FFPE выполните следующие действия.

Действие	
1	Увлажните два листа фильтровальной бумаги водой без нуклеазы. Пинцетом поместите их на предметное стекло со срезом ткани FFPE.
2	Новым бритвенным лезвием соскребите срез ткани FFPE (после макродиссекции) со стекла.
3	Перенесите соскобленный материал FFPE на один из увлажненных листов фильтровальной бумаги.
4	Как вариант, при использовании более одного среза ткани повторите шаги 2 и 3, используя то же бритвенное лезвие (пока не будут выполнены минимальные требования к опухолевой ткани).
5	Пинцетом поместите второй увлажненный лист поверх материала FFPE.
6	Утилизируйте бритвенное лезвие.
7	Продолжайте согласно главе 9 «Выполнение теста» на странице 17.

9 Выполнение теста

9.1 Методика теста

Приведенные ниже инструкции предполагают, что Анализатор и Консоль Idylla включены, по меньшей мере один Анализатор доступен для обработки и пользователь выполнил вход в Систему Консоли.

Шаг	Действие
	Вскройте пакет с Картриджем и извлеките Картридж.
	 Внимание!
1	Не используйте острые предметы для вскрытия пакета с Картриджем. Используйте Картридж в течение 8 месяцев после вскрытия пакета и загрузки образца.
2	Выберите «Новый тест» на экране Консоли.
	Выполните сканирование штрих-кода контейнера с образцом с помощью сканера, встроенного в Консоль.
3	-ИЛИ-
	Вручную введите идентификатор образца в соответствующее поле.
4	Выполните сканирование двухмерного штрих-кода, расположенного в верхней части Картриджа, используя сканер Консоли.
5	При желании введите комментарий для добавления к запросу теста и отчету о результатах теста.
6	Нажмите «Подтвердить», чтобы завершить запрос теста.
7	Образец должен быть подготовлен в соответствии с описанием в главе 8.3 «Подготовка образца».
8	Удерживая Картридж за корпус, вытяните крышку.
	Пинцетом возьмите приготовленный образец, включая фильтровальную бумагу, и введите его в отверстие Картриджа.
	Осторожно разместите его на прокладке камеры лизиса, расположенной на дне отверстия Картриджа.
9	
	Постарайтесь поместить образец в середину прокладки камеры лизиса для правильного выполнения теста.
	Не касайтесь прокладки камеры лизиса ни пинцетом, ни пальцами.
10	Снимите зажим и закройте Картридж, плотно задвинув крышку для обеспечения надлежащей герметичности. Осторожно потяните крышку для проверки блокировки.
11	Выберите Анализатор, доступный для обработки.

Шаг	Действие
	 СОВЕТ Мигающее кольцо белой подсветки вокруг лотка указывает на предлагаемый Анализатор для проведения теста.
12	Откройте лоток Анализатора, нажав кнопку открывания/закрывания на лотке.
13	Поместите Картридж в лоток.
14	Закройте лоток Анализатора, нажав кнопку открывания/закрывания на лотке. Тест запускается автоматически. Кольцо белой подсветки на Анализаторе будет гореть непрерывно.
15	Очистите все использованные материалы, находившиеся в контакте с образцом, например пинцет, с помощью ткани, смоченной 70 % этанолом, во избежание переноса материала между образцами.
	На экране Консоли показано время обработки.
16	 ИНФОРМАЦИЯ Время обработки для Idylla EGFR Mutation Test составляет приблизительно 140–145 минут.
17	После завершения теста, просмотрите результаты теста на экране Консоли. При желании можно распечатать отчет.
18	Утилизируйте использованный Картридж в соответствии с правилами вашей лаборатории.
	 ИНФОРМАЦИЯ Доступны также рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов по утилизации отходов (ссылки номер 2, 3, 4).

9.2 Контроль качества

Каждый тест Idylla EGFR Mutation Test включает интегрированные контроли обработки образцов для подтверждения надлежащего выполнения всего процесса, от подготовки образца до получения результата. Кроме того, данные контрольные реакции позволяют определить количество амплифицируемой ДНК в образце и используется для анализа статуса мутации образца.

10 Интерпретация результатов

Система Idylla автоматически интерпретирует результаты Теста и обеспечивает их отображение на экране Консоли.

Idylla EGFR Mutation Test выдает результаты для семи определений генотипов в следующем порядке:

Таблица 4. Генотипы, выявляемые с помощью Idylla EGFR Mutation Test.

Порядок	Генотип
1	L858R
2	Делеция экзона 19
3	T790M
4	G719A/C/S
5	Вставка экзона 20
6	S768I
7	L861Q

Однако, этот порядок может измениться в зависимости от результатов. Определения генотипа, для которых выявлена мутация, представлены первыми. Определения генотипа, для которых мутация не выявлена, представлены следующими. Все недействительные результаты представлены последними. При выявлении мутации предоставляется больше информации о ее типе, которая отображается на экране Консоли с указанием приведенной ниже информации.

- Замена белка: указывает на наличие мутации согласно номенклатуре Общества по изучению вариаций человеческого генома (HGVS).
- Замена нуклеотида: указывает замены нуклеотидов и их позицию в гене.

10.1 Действительный Картридж

Для действительного Картриджа для каждого определения генотипа могут быть представлены следующие возможные результаты:

- МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
- МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
- ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН

Действительный Картридж также может дать НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ результат для конкретного определения генотипа. См. главу 10.1.3 «Недействительный результат» ниже.

Результаты отображаются на Консоли следующим образом:

Рисунок 2. Пример действительного результата, отображенного на Консоли.

ДЕЛЕЦИЯ ЭКЗОНА 19	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
Замена нуклеотида	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
ИНСТАЛ	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	p.Thr790Met
Замена нуклеотида	c.2369C>T
ВСТАВКА	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	p.Gly179Ala / Gly719Cys ; p.Gly719Cys(2) / p.Gly719Ser
Замена нуклеотида	c.2156G>C / c.2155G>T ; c.2154_2155delinsTT / c.2155G>A
ДЕЛЕЦИЯ ЭКЗОНА 20	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
Замена нуклеотида	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
ИНСТАЛ	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	p.Leu861Gln
Замена нуклеотида	c.2582T>A
СНУ	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
СНУ	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
CQ КОНТРОЛЯ EGFR	21.2

Делеция экзона 19 и вставка экзона 20 определения генотипов охватывают группы мутаций. При выявлении мутации для любого из этих определений генотипа дополнительная информация по этим мутантным типам не предоставляется, но группы мутаций описываются в приведенной ниже таблице.

10.1.1 Обнаружена мутация гена EGFR

Возможно выявление следующих мутаций гена EGFR:

Таблица 5. Возможные мутации гена EGFR, полученные с помощью Idylla EGFR Mutation Test.

EGFR	18	G719A	p.Gly719Ala	c.2156G>C	G719A/C/S	
		G719C	p.Gly719Cys	c.2155G>T		
		G719C2	p.Gly719Cys(2)	c.2154_2155delinsTT		
		G719S	p.Gly719Ser	c.2155G>A		
	19	Делеция 9	p.Leu747_Ala750delinsPro	c.2238_2248delinsGC	Делеция экзона 19	
				c.2239_2248delinsC		
				p.Leu747_Ala750delinsSer		c.2240_2248del
				p.Leu747_Glu749del		c.2239_2247del
		Делеция 12	p.Leu747_Thr751delinsPro	c.2239_2251delinsC		
			p.Leu747_Thr751delinsSer	c.2240_2251del		
		Делеция 15	p.Glu746_Ala750del	c.2235_2249del		
				c.2236_2250del		
			p.Leu747_Thr751del	c.2239_2253del		
				c.2240_2254del		
				c.2238_2252del		
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2237_2251del		
			p.Glu746_Thr751delinsIle	c.2235_2252delinsAAT		
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2252delinsT		
			p.Lys745_Ala750delinsThr	c.2234_2248del		
			p.Glu746_Thr751delinsLeu	c.2236_2253delinsCTA		
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2253delinsTA		
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2235_2251delinsAG		
			p.Glu746_Thr751delinsGln	c.2236_2253delinsCAA		
			p.Ile744_Ala750delinsValLys	c.2230_2249delinsGTCAA		
		Делеция 18	p.Leu747_Pro753delinsSer	c.2240_2257del		
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2255delinsT		
			p.Leu747_Ser752del	c.2239_2256del		
			p.Glu746_Thr751del	c.2236_2253del		
			p.Leu747_Pro753delinsGln	c.2239_2258delinsCA		

EGFR		p.Glu746_Ser752delinsAla	c.2237_2254del	
		p.Glu746_Ser752delinsAsp	c.2238_2255del	
		p.Glu746_Pro753delinsValSer	c.2237_2257delinsTCT	
		p.Glu746_Ser752delinsIle	c.2236_2255delinsAT	
		p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2236_2256delinsATC	
			c.2237_2256delinsTT	
			c.2237_2256delinsTC	
			c.2235_2255delinsGGT	
		Делеция 21 p.Leu747_Pro753del	c.2238_2258del	
		p.Glu746_Ser752del	c.2236_2256del	
	Делеция 24 p.Ser752_Ile759del	c.2253_2276del		
20	T790M	p.Thr790Met	c.2369C>T	T790M
	S768I	p.Ser768Ile	c.2303G>T	S768I
	InsG	p.Asp770_Asn771insGly	c.2310_2311insGGT	Вставка экзона 20
	InsASV(9)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2307_2308insGCCAGCGTG	
	InsASV(11)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	
	InsSVD	p.Asp770_Asn771insSerValAsp	c.2311_2312insGCGTGGACA	
	InsH	p.His773_Val774insHis	c.2319_2320insCAC	
21	L858R	p.Leu858Arg	c.2573T>G	L858R
			c.2573_2574delinsGT	
			c.2573_2574delinsGA	
	L861Q	p.Leu861Gln	c.2582T>A	L861Q

10.1.2 Мутация гена EGFR не обнаружена

Действительный Картридж может дать результат «МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА» для конкретного генотипа или генотипов EGFR.

Если на Консоли отображается результат «МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА» для всех семи генотипов EGFR, наличие мутации в семи генотипах EGFR нельзя исключить, поскольку результат зависит от следующего:

- целостности препарата ДНК;
- процента мутантных аллелей, присутствующих в препарате;
- отсутствия ингибирующих веществ; и
- наличия достаточного количества амплифицируемого ДНК.

Результаты отображаются на Консоли следующим образом:

Рисунок 3. Пример результата «МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА» отображен на Консоли.

WT	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
DEL E746_A750	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
L858R	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
T790M	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
DEL E746_A750 L858R	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
DEL E746_A750 T790M	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
DEL E746_A750 L858R T790M	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
WT	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
DEL E746_A750	МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА
CQ КОНТРОЛЯ EGFR	
	18,0

10.1.3 Недействительный результат

Действительный Картридж может дать недействительный результат для конкретного генотипа или генотипов EGFR. В этом случае результат для этого генотипа или генотипов отображается как «НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ».

Однако, это не означает, что Тест является недействительным. Для того чтобы Тест был недействительным, все семь генотипов должны дать недействительный результат. См. главу 10.2 «Неверный Картридж» на странице 25.

Все недействительные результаты следует указывать для конкретного генотипа или генотипов EGFR по причине низкого или недостаточного количества ДНК в образце. В такой ситуации, в связи со стохастическим эффектом, концентрация ДНК в конкретной камере ПЦР может быть слишком низкой для получения действительного результата.

Результаты отображаются на Консоли следующим образом:

Рисунок 4. Пример действительного Картриджа с НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ результатом отображен на Консоли.

ДЕЛИЦИЯ	СТАТУС ДЕЛИЦИИ
Замена белка	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
Замена нуклеотида	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
МУТАЦИЯ	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	p.Thr790Met
Замена нуклеотида	c.2369C>T
ДЕЛИЦИЯ	СТАТУС ДЕЛИЦИИ
Замена белка	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
Замена нуклеотида	См. инструкции по применению — интерпретация результатов
МУТАЦИЯ	МУТАЦИЯ ОБНАРУЖЕНА
Замена белка	p.Leu861Gln
Замена нуклеотида	c.2582T>A
ДЕЛИЦИЯ	СТАТУС ДЕЛИЦИИ
ДЕЛИЦИЯ	РЕЗУЛЬТАТ НЕ ПОЛУЧЕН
ДЕЛИЦИЯ	РЕЗУЛЬТАТ НЕ ПОЛУЧЕН
CQ КОНТРОЛЯ EGFR	21.2

10.1.4 Cq контроля EGFR

В случае использования действительного Картриджа среднее значений Cq контроля обработки образца EGFR для каждой из пяти мультиплексных ПЦР будет отображено на Консоли. Это значение указывает на количество амплифицируемой ДНК, присутствующей в образце, и может коррелировать с аналитической чувствительностью.

10.2 Неверный Картридж

По перечисленным ниже причинам будет получен НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ результат для всех 7 генотипов.

Препарат:

- ▮ наличие ингибиторов в образце;
- ▮ выраженная фрагментация ДНК, потенциально вызванная слишком длительной фиксацией;
- ▮ неправильное размещение образца в Картридже;
- ▮ объем образца вне диапазона;
- ▮ образец не добавлен.

Картридж:

- ▮ неправильное хранение Картриджей;
- ▮ использование Картриджей, срок использования которых после извлечения из пакета истек;
- ▮ неисправность Картриджа.

Информация

Значения Cq для недействительных Картриджей не предоставляются.

Рисунок 5. Пример НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО результата отображен на Консоли.

1856R	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
ДЕЛЕНИЕ ЭКЗОНА 19	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
1790M	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
6719A/C/S	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
ДЕЛЕНИЕ ЭКЗОНА 20	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
8768T	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
1561Q	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН

11 Ограничения

К Idylla EGFR Mutation Test применимы следующие ограничения:

- Для диагностики *in vitro*.
- Только для применения специалистами. Продукт может использоваться только обученным персоналом.
- Для обеспечения надежных результатов необходимо осуществлять обслуживание Системы Idylla в соответствии с описанием изготовителя.
- Idylla EGFR Mutation Test оптимизирован для применения только с Системой Idylla™.
- Idylla EGFR Mutation Test предполагает использование срезов ткани FFPE HMPЛ.
- Idylla EGFR Mutation Test следует использовать в соответствии с данными инструкциями. Любые отклонения от инструкций должны быть проверены на предмет пригодности пользователем.
- Idylla EGFR Mutation Test не должен использоваться ни для целей диагностики, ни для целей мониторинга HMPЛ.
- Idylla EGFR Mutation Test является качественным тестом. Данный Тест не предназначен для количественного определения частот аллеля.
- При использовании образцов, не соответствующих указанным критериям, результаты могут быть недостоверными или недействительными.
- Недостаточное количество образца может привести к получению результата «МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА» или НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА. Для получения информации о других потенциальных проблемах, связанных с качеством образца, см. главу 10 «Интерпретация результатов» на странице 19.
- Ненадлежащие отбор, обработка и фиксация препаратов могут привести к деградации или дезаминированию ДНК и оказать неблагоприятное влияние на результаты Анализа.
- Использование окрашенных образцов может привести к получению недействительных и (или) недостоверных результатов.
- Использование образцов, залитых парафином с температурой плавления более 60 °С, может привести к получению недействительных и (или) неправильных результатов.

12 Характеристики

В ходе исследований характеристик были получены следующие данные

- Аналитическая чувствительность (предел обнаружения)
- Аналитическая специфичность
- Воспроизводимость
- Точность: характеристики теста Idylla EGFR Mutation Test по сравнению со сравниваемым методом
- Вмешивающиеся вещества
- Коммутативность

12.1 Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LOD) определяется как наименьшая частота аллеля, при которой мутантные аллели могут быть последовательно обнаружены в ≥ 95 % тестов при конкретном исходном количестве мутантных копий в образце.

Исходное количество 2500 копий фоновых FFPE дикого типа (wild-type, WT) для каждой из пяти мультиплексных реакций ПЦР для одного Теста представляет собой типичное значение для одного стандартного образца ткани FFPE HMPЛ.

Значение LOD было рассчитано для 20 целевых мутаций для теста Idylla EGFR Mutation Test (Таблица 6). Поэтому последовательные разведения, охватывающие диапазон частот аллеля (от 1 до 15 %) для каждой мутации испытывались при различных исходных уровнях копий фоновых FFPE WT для реакции ПЦР (от 200 до 5000 копий). Последовательные разведения были приготовлены из синтетических олигонуклеотидов целевой ДНК с мутациями, и введены в разжиженный стандартный образец FFPE WT EGFR. Тестирование проводилось в два этапа: (1) исследование диапазона доз в шести повторностях для каждого разведения (3 разведения при 3 исходных уровнях копий) и (2) уточняющее исследование в двенадцати повторностях для суженного диапазона разведений близко к расчетному значению LOD (2 разведения при 2 исходных уровнях копий). При этом были использованы картриджи из трех разных партий тестов Idylla EGFR Mutation Test. Для определения LOD методом логистической регрессии использовался коэффициент позитивности мутаций в последовательных разведениях.

Наиболее распространенные мутации в каждом из семи возможных определений генотипа были включены для подтверждения рассчитанного уровня LOD. Это было выполнено путем тестирования 50 повторений близко к 3-кратному соответствующему верхнему пределу 95 % доверительного интервала с типичным исходным уровнем копий для стандартного образца FFPE HMPЛ (например, 2500 копий фоновых FFPE WT для реакции ПЦР), поровну разделенных между двумя партиями теста Idylla EGFR Mutation Test. В таблице 6 представлены данные по наименьшей частоте аллеля (LOD) с коэффициентом позитивности не менее 95 % при 95 % доверительном интервале.

Таблица 6. 20 целевых мутаций для которых были проведены расчеты уровней LOD для каждой мутации по трем исходным уровням копий, определенные в трех партиях.

Ген	Экзон	Мутация	Исходный уровень копий	Алель
EGFR	18	G719A	c.2156G>C	COSM6239
		G719C	c.2155G>T	COSM6253
		G719S	c.2155G>A	COSM6252
	19	Делеция 9	c.2239_2248delinsC	COSM12382
		Делеция 12	c.2239_2251delinsC	COSM12383
		Делеция 15	c.2235_2249del	COSM6223
			c.2236_2250del	COSM6225
		Делеция 18	c.2240_2257del	COSM12370
		Делеция 21	c.2238_2258del	COSM255211
			c.2236_2256del	COSM133189
		Делеция 24	c.2253_2276del	COSM13556
	20	T790M	c.2369C>T	COSM6240
		S768I	c.2303G>T	COSM6421
		InsG	c.2310_2311insGGT	COSM12378
		InsASV(9)	c.2307_2308insGCCAGCGTG	COSM12376
		InsASV(11)	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	COSM13558
			c.2311_2312insGCGTGGACA	COSM13428
		InsSVD	c.2311_2312insGCGTGGACA	COSM13428
	21	InsH	c.2319_2320insCAC	COSM12377
		L858R	c.2573T>G	COSM6224
		L861Q	c.2582T>A	COSM6213

Наиболее распространенные мутации в каждом из семи возможных определений генотипа были включены для подтверждения рассчитанного уровня LOD. Это было выполнено путем тестирования 50 повторений близко к 3-кратному соответствующему верхнему пределу 95 % доверительного интервала с типичным исходным уровнем копий для стандартного образца FFPE HMP/L (например, 2500 копий фоновых FFPE WT для реакции ПЦР), поровну разделенных между двумя партиями теста Idylla EGFR Mutation Test. В таблице 7 представлены данные по наименьшей частоте аллеля (LOD) с коэффициентом позитивности не менее 95 % при 95 % доверительном интервале.

Таблица 7. Подтвержденные уровни LOD для 8 целевых мутаций EGFR с коэффициентом позитивности не менее 95 % при 95 % доверительном интервале при типичном исходном уровне копий для стандартного образца ткани FFPE HMP/L.

		Целевые мутации		Исходный уровень копий	Время анализа, мин	Время анализа, мин
		Секвенция	Мутация	Секвенция	Время анализа, мин	Время анализа, мин
EGFR	18	G719A	c.2156G>C	COSM6239	10,0 %	50/50
		G719S	c.2156G>T	COSM6252	5,0 %	50/50
	19	Del15	c.2235_2249del	COSM6252	5,0 %	50/50
	20	T790M	c.2369C>T	COSM6240	5,0 %	50/50
		S768I	c.2303G>T	COSM6241	5,0 %	50/50
		insASV9	c.2308_2309insGCCAGCGTG	COSM12376	5,0 %	50/50
	21	L858R	c.2573T>G	COSM6224	5,0 %	50/50
		L861Q	c.2582T>A	COSM6213	5,0 %	50/50

С помощью теста Idylla EGFR Mutation Test можно выявить мутации при:

- их доле ≤ 5 % для мутаций в экзонах 19, 20 и 21 онкогена EGFR;
- их доле ≤ 10 % для мутаций в экзоне 18 онкогена EGFR.

12.2 Аналитическая специфичность и инклюзивность

Анализ *in silico* последовательности генома человека не выявил реактивности ни одного из олигонуклеотидных праймеров за пределами гена EGFR, которая могла бы привести к неспецифическому выявлению.

Двадцать мутаций гена EGFR, являющихся целевыми для теста Idylla EGFR Mutation Test, были подтверждены анализом *in silico*. Скрининг выявленных мутаций человеческого гена EGFR выявил другие варианты мутаций, помимо целевых, которые могут быть выявлены с помощью данного теста. Инклюзивность для 31 протестированной мутации была подтверждена, поскольку по меньшей мере при 1 из 2 повторений было получено правильное определение генотипа (таблица 8).

Таблица 8. Инклюзивность для 31 дополнительной мутации гена EGFR (помимо 20 целевых мутаций; таблица 6), выявленной с помощью теста Idylla EGFR Mutation Test.

Панель	Мутация	Вспомогательная мутация	Идентификатор COSM
EGFR	18	G719C	c.2154_2155delinsTT COSM18441
	Делеция 9	c.2238_2248delinsGC	COSM12422
		c.2239_2247del	COSM6218
		c.2240_2248del	COSM4170221
	Делеция 12	c.2240_2251del	COSM6210
		c.2237_2252delinsT	COSM12386
		c.2238_2252del	COSM23571
		c.2239_2253del	COSM6254
		c.2240_2254del	COSM12369
		c.2234_2248del	COSM1190791
		c.2236_2253delinsCTA	COSM133187
	Делеция 15	c.2237_2253delinsTA	COSM133192
		c.2235_2251delinsAG	COSM13549
		c.2236_2253delinsCAA	COSM133187
		c.2230_2249delinsGTCAA	COSM85798
		c.2235_2252delinsAAT	COSM13551
		c.2237_2251del	COSM12678
	Делеция 18	c.2238_2255del	COSM6220
		c.2237_2254del	COSM12367
		c.2237_2257delinsTCT	COSM18427
		c.2236_2255delinsAT	COSM133188
		c.2236_2256delinsATC	COSM133190
		c.2237_2256delinsTT	COSM133194
		c.2237_2256delinsTC	COSM18426
		c.2235_2255delinsGGT	COSM85797
		c.2239_2256del	COSM12403
		c.2237_2255delinsT	COSM12384
		c.2236_2253del	COSM12728
		c.2239_2258delinsCA	COSM12387
	21	L858R	c.2573_2574delinsGT COSM12429
		c.2573_2574delinsGA	COSM133630

12.3 Воспроизводимость

Для оценки воспроизводимости теста Idylla EGFR Mutation Test использовалась панель с пятью наиболее распространенными мутациями гена EGFR при НМПЛ у человека. Панель состоит из искусственных стандартных образцов FFPE с частотой аллеля, соответствующей 2-кратному подтвержденному уровню LOD. Были специально изготовлены стандартные образцы FFPE с целевой частотой аллеля.

- Стандартный образец EGFR G719S FFPE с частотой аллеля 10 %
- Стандартный образец EGFR Del15 FFPE с частотой аллеля 10 %
- Стандартный образец EGFR T790M FFPE с частотой аллеля 10 %
- Стандартный образец EGFR L858R FFPE с частотой аллеля 10 %
- Стандартный образец EGFR L861Q FFPE с частотой аллеля 10 %

12.3.1 Воспроизводимость между лабораториями

Было проведено исследование воспроизводимости между лабораториями для оценки воспроизводимости в разных лабораториях, с разными сериями, разными анализаторами, в разные дни и разными операторами. Панель стандартных образцов испытывалась на трех разных площадках, дважды на каждой площадке, на двух разных Анализаторах Idylla, в течение 5 дней, 2 разными операторами, что дало всего 120 результатов теста на препарат. Результаты качественного анализа, проводимого на трех разных площадках на основании полученных мутационных сигналов гена EGFR, приведены в таблице 9. Дисперсионный анализ с использованием смешанной линейной модели показал, что эффекты разных источников вариации, используемых при проведении испытаний на воспроизводимость между лабораториями, отсутствуют.

Таблица 9. Результаты испытаний воспроизводимости между лабораториями

Панель	Совпадение (n/N, %)	95 % доверительный интервал для n/N (n/N, %)
10 % EGFR G719S	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR Del15	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR T790M	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR L858R	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR L861Q	120/120 (100 %)	[97,8–100]

В заключение следует отметить, что межлабораторная воспроизводимость теста Idylla EGFR Mutation Test для пяти наиболее распространенных мутаций гена EGFR при 95 % доверительном интервале составила более 97,8 %.

12.3.2 Воспроизводимость между партиями

Было проведено исследование воспроизводимости между партиями для оценки воспроизводимости с разными партиями, с разными сериями, разными анализаторами и в разные дни. Панель стандартных образцов испытывалась на трех разных площадках, дважды на каждой площадке, на 2 разных Анализаторах Idylla, в течение 5 дней, одним оператором, что дало всего 60 результатов теста на препарат. Результаты качественного анализа, проводимого на трех разных партиях на основании полученных сигналов от мутантного гена EGFR, приведены в таблице 10. Дисперсионный анализ с использованием смешанной линейной модели показал, что эффекты разных источников вариации, используемых при проведении испытаний на воспроизводимость между партиями, отсутствуют.

Таблица 10. Результаты испытаний воспроизводимости между партиями

Партия	Совпадения (n/N)	95 % доверительный интервал
10 % EGFR G719S	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR Del15	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR T790M	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR L858R	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR L861Q	60/60 (100 %)	[95,7–100]

В заключение следует отметить, что воспроизводимость между партиями теста Idylla EGFR Mutation Test для пяти наиболее распространенных мутаций гена EGFR при 95 % доверительном интервале составила более 95,7 %.

12.4 Точность: эффективность теста Idylla EGFR Mutation Test по сравнению с референтным методом

Диагностическая эффективность теста Idylla EGFR Mutation Test оценивалась на базе 179 образцов, полученных от пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Образцы включались в оценку на основании требований, описанных в главе 8 «Тип препарата, его хранение и приготовление». Результаты сравнивались с референтным методом на основе ПЦР, для которого используются образцы ДНК, полученные из образцов FFPE тканей НМРЛ.

В ходе первого запуска системы Idylla возникло пять системных ошибок. Пять анализов были успешно повторены с новым срезом ткани FFPE. Среди недействительных результатов, полученных при использовании 54 образцов с помощью эталонного метода, только 10 недействительных результатов были получены с помощью теста Idylla EGFR Mutation Test при использовании сравнительного набора образцов. При повторном анализе двух из трех образцов, для которых были получены недействительные результаты исключительно при анализе с помощью теста Idylla EGFR Mutation Test, были получены действительные результаты.

Подробное сравнение 122 действительных результатов (включая повторный анализ для системных ошибок и исключая повторный анализ для недействительных результатов), полученных с помощью теста Idylla EGFR Mutation Test и референтного метода, представлено в таблице 11.

Таблица 11. Сравнение результатов теста Idylla EGFR Mutation Test и референтного метода.

		Референтный МЕТОД									
IDYLLA EGFR MUTATION T _{EST}	EGFR	DelEx19	DelEx19, T790M	L858R	L861Q	G719X	G719X, S768I	L858R, T790M	InsEx20	Мутация не обнаружена	Итого
	DelEx19	18									18
	DelEx19, T790M		4								4
	L858R			20				1			21
	L861Q				2						2
	G719X					1					1
	G719X, S768I						1				1
	L858R, T790M							1			1
	T790M		1							1	2
	DelEx19, S768I	1									1
	S768I										0
	Мутация не обнаружена		1	2		1			1	66	71
Итого	19	6	22	2	2	1	2	1	67	122	

Совпадающие результаты были получены для 113 образцов (таблица 11; серый цвет). Для трех образцов была выявлена двойная мутация с помощью теста Idylla или референтного метода, однако в связи с тем, что мутация была выявлена с помощью обоих методов, эти образцы были сочтены совпадающими (таблица 11; оранжевый цвет). Для пяти образцов были получены разные результаты, т. е. для четырех образцов были получены несовпадающие отрицательные результаты и для одного образца были получены разные положительные результаты при использовании теста Idylla (таблица 11; синий цвет). Один образец был исключен из анализа совпадений, поскольку с помощью эталонного метода была выявлена целевая мутация для теста Idylla EGFR Mutation Test (таблица 11; зеленый цвет).

Анализ совпадений результатов тестов приведен в таблице 12. Процент совпадений и 95 % доверительные интервалы (односторонняя шкала Уилсона) приведены в таблице 13. Эти результаты имеют общее процентное совпадение на уровне 95,9 % [91,8–100 %] при использовании теста Idylla EGFR Mutation Test и референтного метода.

Таблица 12. Совпадение результатов теста Idylla EGFR Mutation Test и референтного метода.

Idylla EGFR Mutation Test	Референтный метод			
		Мутация обнаружена	Мутация не обнаружена	Итого
	Мутация обнаружена	50	1	51
	Мутация не обнаружена	4	66	70
Итого		54	67	121

Таблица 13. Совпадение результатов теста Idylla EGFR Mutation Test и референтного метода.

Описание результатов	Истинно-положительный	Истинно-отрицательный	Всего
Общая эффективность	95,9 %	91,8 %	100 %
Положительная специфичность	92,6 %	HP	HP
Отрицательная специфичность	98,5 %	HP	HP

HP — не рассчитывалось

Один срез ткани FFPE можно использовать в качестве препарата для теста Idylla EGFR Mutation Test независимо от минимальной площади препарата ткани. Данные по распределению площади препарата ткани, связанной с эффективностью теста по результатам анализа 179 образцов, взятых у пациентов с НМРЛ, представлены в таблице 14.

Площадь препарата ткани для этих образцов составляла от 1 до 567 мм². Корреляции с площадью препарата ткани для действительных и конкордантных результатов не наблюдалось. Образцы с площадью препарата ткани менее 10 мм² все также давали действительные и совпадающие результаты более чем в 90 % случаев.

Таблица 14. Эффективность теста Idylla EGFR Mutation Test для препаратов FFPE с различными значениями площади препарата ткани.

Площадь препарата ткани (мм ²)	Действительные результаты	Совпадающие результаты
< 10	29/32 (90,62 %)	22/23 (95,65 %)
10 - 25	21/23 (91,3 %)	16/17 (94,12 %)
25 - 100	91/98 (92,86 %)	60/63 (95,24 %)
> 100	25/26 (96,15 %)	18/18 (100 %)

* Процент совпадающих результатов теста рассчитывается на основании действительных результатов теста для обоих тестов, исключая нецелевые мутации для теста Idylla EGFR Mutation Test.

12.5 Вмешивающиеся вещества

Потенциальное влияние некротической ткани (таблица 15) и наличия смолы (таблица 16) на характеристики теста Idylla EGFR Mutation Test оценивалось путем анализа 179 образцов, взятых у пациентов с НМРЛ.

Анализ препаратов с некрозом или смолой не выявил корреляции между наличием вводимого вещества и недействительными или несовпадающими результатами тестов, то есть наличие смолы не влияет на результаты теста Idylla EGFR Mutation Test.

Таблица 15. Характеристики теста Idylla EGFR Mutation Test для препаратов FFPE с различными уровнями некроза.

Уровень некроза	Достоверно выявлено мутации	Не выявлено мутации
0-10 %	97/104 (93,3 %)	66/70 (94,3 %)
10-20 %	19/22 (86,4 %)	12/12 (100 %)
20-40 %	9/10 (90,0 %)	8/8 (100 %)
40-60 %	3/3 (100 %)	1/1 (100 %)
Неизвестно	38/40 (95,0 %)	29/30 (96,7 %)

* Процент совпадающих результатов теста рассчитывается на основании действительных результатов теста для обоих тестов, исключая нецелевые мутации для теста Idylla EGFR Mutation Test.

Таблица 16. Характеристики теста Idylla EGFR Mutation Test для препаратов FFPE с присутствием смолы.

Наличие смолы	Достоверно выявлено мутации	Не выявлено мутации
Отсутствует	65/72 (90,3 %)	45/49 (91,8 %)
Присутствует	63/67 (94,0 %)	43/43 (100 %)
Неизвестно	38/40 (95,0 %)	28/29 (96,6 %)

* Процент конкордантных результатов теста рассчитывается на основании действительных результатов теста для обоих тестов, исключая нецелевые мутации для теста Idylla EGFR Mutation Test.

12.6 Коммутативность

Тест Idylla EGFR Mutation Test характеризуется прослеживаемостью до гена *EGFR*. Мутации в экзонах 18, 19, 20 и 21 гена *EGFR*, дикий тип обнаруживаются с помощью референтного метода и теста Idylla EGFR Mutation Test. Неопределенность теста является очень низкой, что продемонстрировано исследованиями воспроизводимости и сравнительными исследованиями клинических препаратов.

13 Ссылки

Источники информации	
1	Lovly, C., L. Horn, W. Pao. 2015. EGFR Mutation Detected in Non-Small Cell Lung Cancer. My Cancer Genome http://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/egfr/79/ Updated October 15.
2	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Laboratory Waste Management; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP05-A3 [ISBN 1-56238-744-8]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2011)
3	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4 [ISBN 1- 56238-961-0]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2014)
4	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). MM13-A: Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI document MM13-A [ISBN 1-56238-591-7]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2005)

14 Часто используемые символы

Символ	Стандарт	Значение
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.1.6	Каталожный номер Указывает номер по каталогу производителя, чтобы можно было идентифицировать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.1.5	Код серии Указывает код серии изготовителя, чтобы можно было идентифицировать серию или партию.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.1.1	Производитель Указывает производителя медицинского изделия в соответствии с Директивами ЕС 90/385/ЕЕС, 93/42/ЕЕС и 98/79/ЕС.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.1.7	Ограничение температур Указывает пределы температуры, воздействие которой безопасно для медицинского изделия.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.1.4	Использовать до Указывает дату, после которой не следует использовать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.4.3	См. инструкцию по применению Указывает пользователю на необходимость ознакомиться с инструкцией по применению.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.5.5	Содержит достаточно материала для <n> Указывает общее количество тестов in vitro (IVD), которое можно провести с реагентами набора IVD.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.4.2	Не использовать повторно Указывает медицинское изделие, предназначенное для одноразового применения или применения у одного пациента в течение одной процедуры.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.2.8	Не использовать, если упаковка повреждена Указывает медицинское изделие, которое запрещается использовать, если его упаковка была повреждена или вскрыта.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.7.1	Номер пациента Указывает уникальный номер, связанный с отдельным пациентом.
	ISO 15223-1:2012* Спр. номер символа 5.5.1	Медицинское изделие для диагностики in vitro. Указывает медицинское изделие, предназначенное для использования как медицинское устройство для диагностики in vitro.

	ISO 7010:2010** Спр. номер символа W001	Знак предупреждения общего характера Для обозначения предупреждения общего характера.
	Директива 98/79/ЕС о медицинских изделиях для диагностики in vitro	Conformité Européenne (CE — знак соответствия требованиям Европейских Директив)
	Н/П	Значок ключевого кода (ключевой код). Код, напечатанный рядом с этим значком, используют для получения пользовательской документации.
(штрих-код)	Н/П	Используется как уникальный идентификатор изделия.

*15223-1 Редакция вторая от 01.07.2012 г. Медицинские изделия — Символы, используемые на ярлыках медицинских изделий при маркировке и в предоставляемой информации — Часть 1: Общие требования
Опознавательный номер FDA: 5-90

**ISO 7010:2011 Графические символы — Цвета и знаки безопасности — Зарегистрированные знаки безопасности

15 Контактная информация

Пользователь	Сведения
Отдел по работе с клиентами и Техническая поддержка клиентов Документация	+32 15 632 888 Факс: +32 15 632 692 customerservice@biocartis.com Всю документацию пользователя можно получить через веб-сайт компании Biocartis или по бесплатным номерам телефонов, указанным в паспорте безопасности. www.biocartis.com (Заказ и поддержка) - Зарегистрируйтесь в качестве клиента, чтобы получить доступ к безопасной зоне веб-сайта Biocartis, и войдите. - В безопасной зоне веб-сайта вы найдете всю документацию и помощь (ТТР, прочая информация). www.biocartis.com/ifu - Архив всех инструкций по применению (IFU) Idylla и руководств пользователя. - Используйте ключевой код на маркировке продукта и под 5.2 «Необходимые материалы, не входящие в комплект» на странице 12.
MY	Andaman Medical Bridge Sdn. Bhd. Gurney Paragon Office Tower, Level 16, Jalan Kelawai, 10250 Penang, Malaysia Tel: +60.4.222.8849 / +60.13.595.0027 Email: info@andamanmed.com Website: http://www.andamanmed.com

SG

Andaman Medical Pte Ltd
Tampines Junction,
Level 09-02, 300 Tampines Avenue 5
Singapore 529653
Tel: +65.6679.5860 / +65.8110.5808
Email: info@andamanmed.com
Website: http://www.andamanmed.com

AU (Sponsor)

Abacus ALS Australia
Office Address: 9 University Drive, Meadowbrook, QLD, 4131
Postal Address: PO Box 446, Waterford, QLD, 4133
Free Call: 1800 222 287 | Free Fax: 1800 287 222
Phone: +617 3386 7999 | Fax: +617 3386 7900
E-mail: orders@abacus-als.com
Website: www.abacus-als.com

RU

ООО «БиоЛайн» (РФ, 197046, г. Санкт-Петербург, Пинский переулок, 3, литер А)
Эл. почта: main@bioline.ru
«Горячая линия» службы технической поддержки: 8-800-333-00-49
Тел.: (812) 320-49-49 Факс: (812) 320-49-40

Информация об авторском праве

© Biocartis NV, 2017. Все права защищены. Никакая часть данной публикации не может быть воспроизведена, передана, перезаписана или переведена на любой язык, включая компьютерные языки, ни в какой форме и никакими способами без предварительно выраженного в письменной форме разрешения компании Biocartis N.V. Продукт разрешено использовать исключительно в соответствии с Условиями и положениями компании Biocartis (предоставленными при приобретении Продукта), включая условия прав, передаваемых по лицензии (что разрешено и что запрещено делать), гарантию и использование программного обеспечения. Внимательно прочитайте условия и положения компании Biocartis, прежде чем приступать к использованию продукта.



Biocartis N.V.

Generaal De Wittelaan 11 B, 2800 Mechelen, Belgium

+32 15 632 888

www.biocartis.com

Компания Biocartis оставляет за собой право на изменение своей продукции и услуг в любое время. Хотя документация была подготовлена с целью обеспечения правильности, компания Biocartis не несет ответственность за ошибки, неточности или упущения, с которыми пользователь может столкнуться в настоящей инструкции по применению Анализа, за применение Idylla Test без прочтения настоящей по применению Анализа или за использование Системы Idylla без прочтения относящейся к Системе документации.

Товарный знак и логотип Biocartis — это товарные знаки, принадлежащие компании Biocartis, используемые и зарегистрированные в Европе.

Idylla — это товарный знак, зарегистрированный в Соединенных Штатах Америки и в других странах.

Товарный знак и логотип Idylla™ — используемые товарные знаки, принадлежащие компании Biocartis.

Версия	Дата	Изменения
1	01/2020	Первая версия

Numbered, sewed and sealed 42 sheets in all.

Biocartis NV

Biocartis NV
Generaal De Wittelaan 11 B
3000 Mechelen
Belgium
+32 (0)15 632 600

Ruslana Shishkina

International Regulatory Affairs Specialist



в РОСЗДРАВНАДЗОР
от Биокартис НВ, Бельгия

Мы направляем вам следующие документы для регистрации медицинского изделия в Российской Федерации:

Инструкция по применению медицинского изделия «Тест Idylla EGFR Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене EGFR для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla».

<ПОДПИСЬ> 20.01.2020

Руслана Шишкина
Специалист по международным регуляторным вопросам
Биокартис НВ

Штамп:
Биокартис нв
Генерал Де Виттеляан 11В3
2800 Мехелен
Бельгия
+32 (0)15 632 600

Штамп:
Подтверждаю подлинность подписи
Русланы Шишкиной
Антверпен, 20.12.2020 г.

<подпись>

Гербовая печать:
Ассоциированный нотариус
Йохан КИБОМС
АНТВЕРПЕН

Инструкция по применению «Тест Idylla EGFR Mutation Test для определения соматических мутаций в онгене EGFR для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla» на русском языке.

Производитель:
Биокартис НВ
Генерал Де Виттеляан 11 В
2800 Мехелен, Бельгия

Итого пронумеровано, прошито и скреплено печатью **42** листа

Биокартис НВ

Руслана Шишкина **<ПОДПИСЬ>**
Специалист по международным регуляторным вопросам

Штамп:
Биокартис нв
Генерал Де Виттеляан 11В3
2800 Мехелен
Бельгия
+32 (0)15 632 600

-----Конец перевода документа-----

Я, переводчик Черемисова Виктория Васильевна, владеющая русским, английским и нидерландским языками, подтверждаю, что выполненный мною перевод приложенного документа является правильным, точным и полным.

Виктор Черемисова Виктория Васильевна

Российская Федерация, Санкт-Петербург,
пятого июня две тысячи двадцатого года.

Я, **Николаева Ольга Сергеевна**, временно исполняющая обязанности нотариуса нотариального округа Санкт-Петербург **Остапенко Елены Константиновны**, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Черемисовой Виктории Васильевны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № **78/189-н/78-2020- 3-1756**

Взыскано по тарифу: 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 400 руб.

О.С. Николаева



Бюро переводов «Аврора»
197342, г. Санкт-Петербург,
м. Черная речка,
ул. Торжковская, д. 5,
БЦ «Оптим», офис 417
тел: (812) 441-39-10
www.aurora-piter.com
aurora-piter@mail.ru

AURORA Translation Services
197342, Saint Petersburg,
Chernaya Rechka subway st.
5 Torzhkovskaya Str.
OPTIMA Business Center, office 417
phone: (812) 441-39-10
www.aurora-piter.com
aurora-piter@mail.ru

ОГРН: 1089847219043
ИНН/КПП: 7841388560/781401001
ОКПО 09801859 ОКОНХ 96120
р/с 40702810507380000118
ФИЛИАЛ ПЕТРОВСКИЙ
ПАО БАНКА "ФК ОТКРЫТИЕ"
к/с 30101810540300000795
БИК 044030795

PSRN: 1089847219043
ITN/CRR: 7841388560/781401001
RNNBO 09801859 ARCEA 96120
s/a 40702810507380000118
PETROVSKY BRANCH
OF FC OTKRYTIE BANK, PJSC
cor/a 30101810540300000795
BIC 044030795

Вр. и.о. нотариуса _____

