

УщП - 4



BIOCARTIS

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

Ruslana Shishkina

20/01/2020

Ruslana Shishkina
International Regulatory Affairs Specialist
Biocartis NV

Biocartis NV
Generaal De Wittelaan 11 B3
2800 Mechelen
Belgium
+32 (0)15 632 600

Seen for legalization of
the signature of

Ruslana Shishkina

Antwerpen, 12.02.2020



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

Инструкция по применению

Тест для определения соматических мутаций в онкогене BRAF для лабораторных исследований *in vitro* методом ПЦР в реальном времени на анализаторе Idylla

Idylla BRAF Mutation Test

ru



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



BCT005528



A0010/6



Для диагностики *in vitro*



02/2018



BIOCARTIS

Содержание

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	8
5 Содержание продукта	9
5.1 Поставляемые материалы	9
5.2 Необходимые материалы, не входящие в комплект	10
6 Предупреждения и меры предосторожности	11
7 Хранение Картриджей с Тестами и обращение с ними	12
8 Тип препарата, его хранение и приготовление	13
8.1 Требования к препаратам	13
8.2 Хранение	14
8.3 Приготовление образца	14
8.3.1 Срезы FFPE	14
8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE	14
9 Методика проведения исследования	15
9.1 Контроль качества	16
10 Интерпретация результатов	18
10.1 Действительный Картридж	18
10.1.1 Обнаружена мутация в кодоне 600 BRAF	18
10.1.2 Мутация в кодоне 600 BRAF не обнаружена	19
10.2 Недостаточно ДНК в образце	19
10.3 Картридж недействителен	21
11 Ограничения	22
12 Характеристики	23
12.1 Аналитическая специфичность	23
12.2 Аналитическая чувствительность	23
12.3 Воспроизводимость	24

12.3.1 Воспроизводимость между лабораториями	24
12.3.2 Воспроизводимость между партиями	24
12.4 Вмешивающиеся вещества	25
12.5 Точность: характеристики теста BRAF Mutation Test по сравнению с эталонным методом ..	25
12.6 Коммутативность	26
13 Ссылки	27
14 Часто используемые символы	28
15 Контактная информация	30

1 Название

Тест Idylla BRAF Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене BRAF для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени на Анализаторе Idylla

Краткое название Тест Idylla BRAF Mutation Test, Тест BRAF, BRAF

Состав:

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

2 Назначение / Показания для применения

2.1 Назначение

Для диагностики in vitro. Для использования с Анализатором Idylla.

Тест Idylla BRAF Mutation Test, выполняемый с помощью Анализатора Idylla, — диагностический тест in vitro для качественного обнаружения мутаций V600E/E2/D и V600K/R/M в кодоне 600 гена BRAF.

Для Теста Idylla BRAF Mutation Test используется ДНК, высвобожденная из опухолевых клеток меланомы человека из зафиксированных формалином и залитых парафином (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) срезов тканей. Тест представляет собой ПЦР в режиме реального времени и охватывает этапы от подготовки образца до получения результата.

2.2 Показания для применения

Тест Idylla BRAF Mutation Test предназначен для диагностики in vitro для выявления пациентов с метастатической меланомой, которым может быть показана BRAF-направленная терапия.

Факт мутации гена пациента должен быть рассмотрен лечащим врачом совместно с другими факторами болезни для принятия решения о терапии.

Тест BRAF Mutation Test Idylla разработан для обнаружения мутаций V600E, V600E2, V600D, V600K, V600R и V600M в гене BRAF. В связи со специфическим дизайном праймера и зонда, мутации V600E, V600E2 и V600D нельзя отличить одну от другой. Это также применимо к мутациям V600K, V600R и V600M.

2.3 Целевой пользователь

Тест Idylla BRAF Mutation Test предназначен для профессионального применения. Тест могут выполнять сотрудники лаборатории с ограниченным опытом молекулярного тестирования и опытные врачи-лаборанты, работающие в клинических лабораториях.

3 Научная основа

Несмотря на то, что ранее злокачественная меланома считалась редким заболеванием, за последние десятилетия ежегодная заболеваемость ею резко возросла. В Европе ежегодно регистрируется приблизительно 100 000 новых случаев меланомы (ссылка № 1). Для пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой направленные BRAF и MEK терапии (ингибиторы BRAF и MEK) показали значительную противоопухолевую активность для клеток, несущих характерные мутации в гене BRAF (ссылка № 2).

Мутации в гене BRAF присутствуют приблизительно в 40–60 % случаях метастатических меланом (ссылка № 3). В 74–79 % случаев (ссылка № 4) мутаций BRAF активирующая мутация представляет собой замену валином глутаминовой кислоты на аминокислоте 600 (мутация V600E), большую часть остальных случаев (12–15 %, ссылка № 4) представляет альтернативная замена (лизина на валин) в локусе V600 (мутация V600K). Мутантные белки BRAF обладают повышенной киназной и трансформирующей активностью в клетках NIH3T3.

Кроме того, функция RAS не требуется для роста раковых клеточных линий при мутации V600E (ссылка № 5). Замены аспарагиновой кислоты (V600D) очень редки и биохимически очень схожи с заменами глутаминовой кислоты (V600E). Замены аргинина (V600R) обнаруживали в 3–5 % (ссылка № 4) случаев меланомы, и они биохимически очень похожи на замены лизина (V600K). Мутации V600M обнаруживали в 0–4 % (ссылка № 4) образцов тканей меланомы.

Хотя данные по исходу терапии для мутаций D, R и M являются скудными (пациент, страдающий меланомой с двойной мутацией V600E/M, продемонстрировал очень сильный ответ на ингибитор BRAF дабрафениб (ссылка № 6), а пациент с меланомой, содержащей V600R, дал хороший ответ на терапию (ссылка № 7)), эти замены считаются в целом истинными мишенями для ингибиторов BRAF и MEK с похожими объективными ответами и побочными действиями, как наблюдаемые у пациентов с мутацией V600E (ссылка № 7). См. главу 10 Интерпретация результатов.

4 Краткое описание и объяснение Теста

4.1 Принципы методики

Система Idylla для проведения ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени 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 BRAF Mutation Test, разработанные для конкретных областей применения, могут анализироваться на Анализаторе Idylla для проведения ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени с использованием специального программного обеспечения BRAF (пакет типа теста, ПТТ BRAF).

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



ИНФОРМАЦИЯ

Полное описание Анализатора Idylla™ для проведения ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени см. в руководстве пользователя Анализатора Idylla™ для проведения ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени

Тест Idylla BRAF Mutation Test обнаруживает мутации V600E/E2/D и V600K/R/M в кодоне 600 гена *BRAF*. Тест состоит из трех аллель-специфических дуплексных реакций ПЦР, разработанных для специфической амплификации *BRAF* дикого типа, мутаций V600E, V600E2, V600D, V600K, V600R и V600M, каждая в сочетании с эндогенным контролирующим геном, служащим фактором контроля обработки образца (SPC). Этот контроль обеспечивает проверку надлежащего выполнения всего процесса: от подготовки образца до получения результата.

Картриджи для теста BRAF 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.

Тест включает в себя следующие этапы процесса.

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. ПЦР-реагенты присутствуют в стабильной форме в трех камерах ПЦР. Каждая камера содержит свои специфические реагенты, связанные с подлежащей обнаружению мишенью:

- дикий тип в камере А;
- V600E E/E2/D в камере В;
- V600 K/R/M в камере С.

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 BRAF (ПТТ) и преобразуются в генетический сигнал.

По окончании анализа на экране Консоли можно появляется результат, содержащий данные о наличии или отсутствии специфической мутации в кодоне 600 гена *BRAF* или недействительности теста. Мутации, которые могут быть обнаружены с помощью Idylla BRAF Mutation Test, приводятся в таблице ниже.

Таблица 1. Мутации, обнаруживаемые с помощью Теста Idylla BRAF Mutation Test.

Группа мутации	Тип мутации	Сведения
V600E/E2/D	V600E	• Замена основания: с.1799T>A • Замена аминокислоты: p.(Val600Glu)
	V600E2	• Замена основания: с.1799_1800TG>AA • Замена аминокислоты: p.(Val600Glu)
	V600D	• Замена основания: с.1799_1800TG>AT, с.1799_1800TG>AC • Замена аминокислоты: p.(Val600Asp)
V600K/R/M	V600K	• Замена основания: с.1798_1799GT>AA • Замена аминокислоты: p.(Val600Lys)
	V600R	• Замена основания: с.1798_1799GT>AG • Замена аминокислоты: p.(Val600Arg)
	V600M	• Замена основания: с.1798G>A • Замена аминокислоты: p.(Val600Met)

Тест BRAF Mutation Test Idylla не различает между собой мутации V600E, E2 и D с одной стороны и мутации V600K, R и M с другой стороны.

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

Специфическое программное обеспечение для BRAF (Пакет Тип Теста или ПТТ) автоматически анализирует собранные сигналы флуоресценции и оптимизирован для обработки срезов тканей FFPE. Результат выводится на экран Консоли. Все полученные сигналы флуоресценции оцениваются на соответствие критериям приемлемости для валидности графика ПЦР. Для каждого действительного графика рассчитывается значение количества циклов (Cq).

Сигналы SPC (контроля обработки образца) используются для подтверждения надлежащего выполнения всего процесса: от приготовления образца до получения результата. Наличие мутантного генотипа определяется расчетом ΔCq . Значение ΔCq представляет собой разницу между Cq BRAF дикого типа и Cq V600E/E2/D или V600K/R/M. Мутантный сигнал считается валидным, если ΔCq находится в пределах предварительно установленного валидированного диапазона, и образец в таком случае будет описан как положительный на мутацию BRAF V600 с указанием специфической группы мутации.

Все образцы с валидным сигналом дикого типа, но значением ΔCq вне пределов заранее установленного диапазона, описываются как отрицательные на мутацию BRAF V600. См. главу 10 Интерпретация результатов.

5 Содержание продукта

5.1 Поставляемые материалы

При приобретении Idylla BRAF Mutation Test поставляются следующие материалы:

- Тест для определения соматических мутаций в онкогене BRAF для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на анализаторе Idylla (Idylla BRAF Mutation Test) (коробка с шестью Картриджами, каталожный номер: A0010/6).

Картриджи упакованы в индивидуальные герметичные пакеты. Каждый Картридж содержит необходимые реагенты для проведения одного исследования. Картридж герметично запечатан во избежание контакта пользователя, проводящего исследование, 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. Физические спецификации Картриджа и упаковки Idylla BRAF Mutation Test.

Артикул	Спецификация
Средняя масса запечатанного Картриджа	118 г
Размеры Картриджа	96,2 мм × 72,3 мм × 42,2 мм (высота × ширина × глубина)
Размеры транспортировочного контейнера (6 Картриджей)	285 мм × 118 мм × 92 мм (высота × ширина × глубина)
Масса транспортировочного контейнера (6 Картриджей)	1 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 исследования с использованием Теста Idylla BRAF Mutation Test:

Таблица 3. Материалы, требуемые для выполнения исследования с использованием Теста Idylla BRAF Mutation Test.

Артикул	Спецификация
Анализатор Idylla	Каталожный номер P0010
Консоль Idylla	Каталожный номер P1010
Программное обеспечение – Пакет Типа Теста (ПТТ) BRAF (BRAF Test Type Package (TTP))	Доступно на защищенном веб-сайте компании Biocartis https://secure.biocartis.com/#/  Вам будет нужно создать учетную запись пользователя, см. главу 15 Контактная информация на странице 30.
Инструкции по применению теста Idylla BRAF Mutation Test	Доступно на веб-сайте www.biocartis.com/ifu с ключевым кодом BCT005528 (см. также этикетку на коробке)
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

Важно!

Чтобы избежать перекрестной контаминации образцов, меняйте перчатки и тщательно очищайте многократно используемые инструменты для работы с образцами, например, пинцеты, после каждого использования.

Информация

Дополнительную информацию о получении ПТТ или загрузке Руководства пользователя Idylla™ см. главу 15 Контактная информация на странице 30. Инструкции по установке ПТТ приведены в Руководстве пользователя.

6 Предупреждения и меры предосторожности

К Тесту Idylla BRAF Mutation Test применимы следующие предупреждения и меры предосторожности.

- ▮ Для диагностики *in vitro*.
- ▮ Перед выполнением исследования внимательно прочитайте инструкции.
- ▮ С пролитым материалом следует обращаться в соответствии с инструкциями, приведенными в Руководстве пользователя Анализатора Idylla.
- ▮ Не используйте обработанные Тесты повторно. Тесты предназначены только для одноразового 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 № 8, 9, 10).
- ▮ 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.
- ▮ 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 (срезы ткани FFPE).
- ▮ Для получения дополнительной информации об Анализаторе Idylla обращайтесь к Руководству пользователя Анализатора Idylla и/или Паспорту безопасности Idylla.

7 Хранение Картриджей с Тестами и обращение с ними

После получения храните Картриджи Idylla BRAF Mutation Test 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 +18°C до +25°C, и относительной влажности не более 65 %, 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 более 80 % без конденсата. 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 (Biocartis NV) гарантирует, что данное изделие прошло комплексную проверку качества по внутренним критериям компании Biocartis, 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).



- ! 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 упаковке Картриджа. Дата окончания срока годности, указанная на Картридже, представляет собой последний день, когда можно использовать Тест.
- ! Используйте Картридж в течение 5 дней после вскрытия пакета.
- ! Используйте Картридж в течение 2 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 проведению 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 Анализатора 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 № 8, 9, 10).
- ! Утилизируйте неиспользованные и просроченные Картриджи как потенциально опасные отходы.
- ! Не используйте обработанные Картриджи повторно. Картриджи предназначены только для одноразового использования.
- ! Не подвергайте нераспакованные Картриджи воздействию температуры выше 25 °C (77 °F) 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 при использовании срезов ткани FFPE: 600 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм и 300 мм² для срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм. Перегрузка Картриджа может привести к получению результата «Недействительный сигнал».

8 Тип препарата, его хранение и приготовление

1 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 (ссылки № 10).

1 ВНИМАНИЕ!

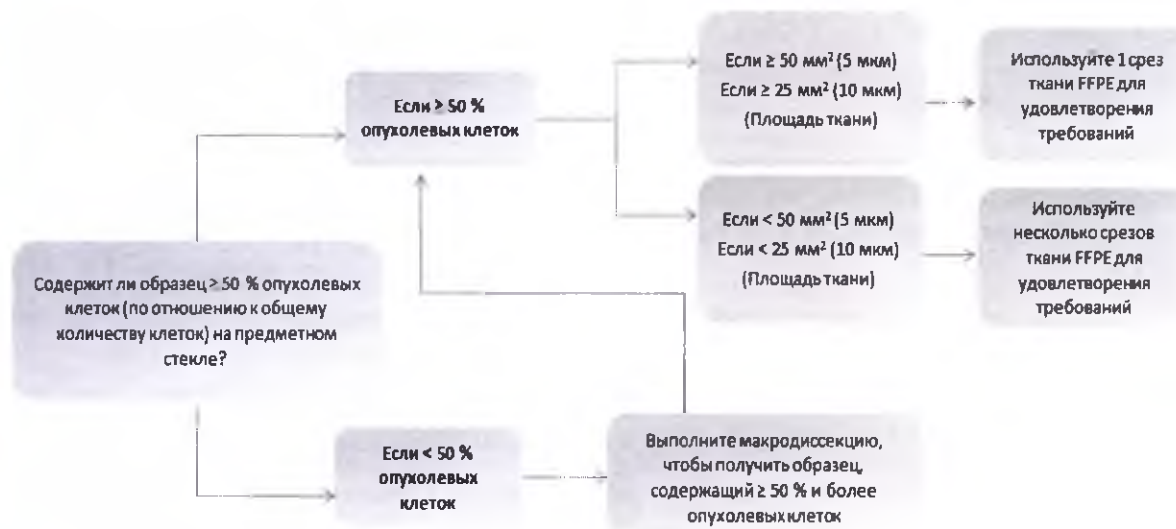
- Чтобы избежать перекрестной контаминации образцов, меняйте перчатки и тщательно очищайте многократно используемые инструменты для работы с образцами, например пинцеты, после каждого использования.
- Для получения правильных результатов обращайтесь со срезами ткани FFPE с осторожностью. Следует предотвращать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

8.1 Требования к препаратам

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

В качестве образцов для картриджа Idylla BRAF Mutation Test можно использовать срезы тканей FFPE толщиной от 5 мкм до 10 мкм. На основании гистопатологического анализа срезов тканей FFPE с окраской гематоксилином и эозином (ГЭ) применяются следующие критерии выбора образца:

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



- Если препарат содержит 50 % или более опухолевых клеток, макродиссекцию выполнять не следует.
- Если препарат содержит менее 50 % опухолевых клеток, следует провести макродиссекцию для достижения содержания опухолевых клеток не менее 50 %.
- Площадь ткани препарата FFPE должна составлять не менее:
 - 50 мм² при использовании срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм;
 - 25 мм² при использовании срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм.
- Возможно использование нескольких срезов ткани FFPE для удовлетворения этого требования.
- Площадь ткани препарата FFPE должна составлять не более:
 - 600 мм² при использовании срезов ткани FFPE толщиной 5 мкм;
 - 300 мм² при использовании срезов ткани FFPE толщиной 10 мкм.

i **Информация:**

Предварительно установленный диапазон значений ΔCq был определен с использованием срезов ткани FFPE, полученных из препаратов меланомы.

! **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:

Шаг	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 15.

8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE

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

следующие действия.

Шаг	Действие
1	Увлажните два листа фильтровальной бумаги водой без нуклеазы. Пинцетом поместите их на предметное стекло со срезом ткани FFPE.
2	Новым лезвием или скальпелем 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 нескольких срезов ткани повторите шаги 2 и 3, используя то же лезвие или скальпель (пока не будут выполнены минимальные требования к количеству опухолевой ткани).
5	Пинцетом поместите второй увлажненный лист поверх материала FFPE.
6	Утилизируйте бритвенное лезвие.
7	Продолжайте согласно главе 9 Выполнение теста на странице 15.

9 Выполнение теста



Информ.

Более подробную информацию о проведении тестов см. в Руководстве пользователя Анализатора Idylla™.

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

Шаг	Действие
	Войдите в пакет с Картриджем и извлеките Картридж.
	Внимание
1	- Не используйте острые предметы для вскрытия пакета с Картриджем. - Используйте Картридж в течение 2 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	Подготовьте образец, как описано в главе 8.3 Приготовление образца.
8	Удерживая Картридж за корпус, вытяните крышку.

Шаг	Действие
9	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.  ВНИМАНИЕ 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 картриджа.  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.
15	Тест запускается автоматически. Кольцо белой подсветки на Анализаторе будет гореть непрерывно.
16	Очистите все использованные материалы, находившиеся в контакте с образцом, например, пинцет, с помощью салфетки, смоченной 70 % этанолом, во избежание переноса материала между образцами. На экране Консоли показано время обработки.  ИНФОРМАЦИЯ Время обработки для картриджа Idylla BRAF Mutation Test составляет приблизительно 90 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 №№ 8, 9, 10).

9.1 Контроль качества

Каждое исследование, проводимое с использованием картриджа Idylla BRAF 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.

Материалы внешнего контроля могут использоваться для целей контроля качества, квалификационных испытаний, обучения и в других целях. Контрольные материалы BRAF FFPE, доступны в продаже и могут быть приобретены у компании Horizon Discovery Ltd. (<http://www.horizondiscovery.com>). Следующие

9.1 Контроль качества

BRAF

продукты предлагаются компанией Horizon Discovery Ltd. с разной частотой аллеля:

- BRAF V600E
- BRAF V600K
- BRAF дикого типа

Эти искусственные образцы FFPE поставляются как срезы FFPE в отдельных пробирках. Обращаться с ними и обрабатывать их следует точно таким же образом, как описано в глава 8.3 Приготовление образца.

10 Интерпретация результатов

Результаты исследования интерпретируются автоматически и отображаются на экране Консоли.

Информация

Дополнительную информацию об указанных результатах можно получить путем использования функциональности приложения Idylla™ Explore для просмотра полученных графиков. Подробную информацию о графиках см. в руководстве оператора Анализатора Idylla™.

Исследование с использованием Теста Idylla BRAF Mutation Test дает 4 типа возможных результатов:

- МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600 НЕ ОБНАРУЖЕНА
- ОБНАРУЖЕНА МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600
- НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ
- ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН

Тест BRAF обнаруживает два типа групп мутаций:

- V600E/V600E2/V600D
- V600K/V600R/V600M

При выявлении мутации предоставляется больше информации о ее типе, которая отображается на экране Консоли с указанием приведенной ниже информации.

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

10.1 Действительный Картридж

10.1.1 Обнаружена мутация в кодоне BRAF 600

Если обнаружена мутация с помощью Тест, то она принадлежит либо к группе V600E/E2/D, либо к группе V600K/R/M. Результаты отображаются на Консоли следующим образом:

Рисунок 2. Пример результата «MUTATION DETECTED IN BRAF CODON 600» («ОБНАРУЖЕНА МУТАЦИЯ В КОДОНЕ 600 BRAF»)

отображен на Консоли.

ГЕНОТИП BRAF	ОБНАРУЖЕНА МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600
Мутация	V600E/V600E2/V600D
Изменение белка	p.(Val600Glu)/p.(Val600Glu)/p.(Val600Asp)
Замена нуклеотида	c.1799T>A/c.1799_1800TG>AA/c.1799_1800TG>AT;c.1799_1800TG>AC

ГЕНОТИП BRAF	ОБНАРУЖЕНА МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600
Мутация	V600K/V600R/V600M
Изменение белка	p.(Val600Lys)/p.(Val600Arg)/p.(Val600Met)
Замена нуклеотида	c.1798_1799GT>AA/c.1798_1799GT>AG/c.1798G>A

На рисунках выше видно, что и ПЦР дикого типа, и ПЦР V600E/E2/D или V600K/R/M создали валидный график, указывающий, что мутация была обнаружена в кодоне 600 гена *BRAF*. ПЦР SPC, выполненная в каждой камере ПЦР, дала положительный сигнал (по меньшей мере) в камере ПЦР, где не была амплифицирована целевая ДНК *BRAF* V600.

10.1.2 Мутация в кодоне BRAF 600 не обнаружена

Рисунок 3. Пример результата «МУТАЦИЯ В КОДОНЕ 600 BRAF НЕ ОБНАРУЖЕНА» отображен на Консоли.

ГЕНОТИП BRAF	МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600 НЕ ОБНАРУЖЕНА
--------------	---

Если на Консоли отображен результат «МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600 НЕ ОБНАРУЖЕНА», только ПЦР дикого типа создала валидный график и мутаций V600E/E2/D или V600K/R/M выявлено не было в пределах валидированного диапазона ΔC_q , поскольку результат зависит от следующего:

- ▮ целостности препарата ДНК;
- ▮ наличия достаточного количества амплифицируемой ДНК;
- ▮ процента мутантных последовательностей, присутствующих в препарате;
- ▮ отсутствия ингибирующих веществ.

Консоль также может отображать этот результат с дополнительным примечанием в случае обнаружения мутации V600K/R/M:

Рисунок 4. Пример результата «МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600 НЕ ОБНАРУЖЕНА» с дополнительным примечанием отображен на Консоли.

ГЕНОТИП BRAF	МУТАЦИЯ В КОДОНЕ BRAF 600 НЕ ОБНАРУЖЕНА
Примечание	Мутация V600K/R/M < 5 % может быть не обнаружена

Когда количество присутствующей ДНК является ограниченным (т. е. количество присутствующей ДНК является низким) для обнаружения мутации V600K/R/M на уровне < 5 %, отрицательный образец *BRAF* будет маркирован следующим образом: мутация V600K/R/M на уровне < 5 % может быть не обнаружена. В этом диапазоне количества ДНК все еще достаточно для обнаружения мутации V600E/E2/D на уровне до 1 %.

10.2 Недостаточно ДНК в образце

Если на Консоли отображен результат «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ», это указывает на то, что количество ДНК в образце находится вне диапазона (слишком мало или слишком много ДНК), чтобы надежно определить генотип. Повторите тест с новым Картриджем, используя большее количество образца, но не превышая максимально допустимое количество образца.

Рисунок 5. Пример результата «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ» отображен на Консоли.

ГЕНОТИП BRAF	(НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ)
Примечание	Повторите тест с новым Картриджем, используя большее количество образца

10.3 Картридж недействителен

По перечисленным ниже причинам будет получен НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ результат - INVALID.

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.

Рисунок 6. Пример результата НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО результата отображен на Консоли.

ГЕНОТИП BRAF	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
Примечание	Повторите тест с новым Картриджем

11 Ограничения

К Тесту Idylla BRAF Mutation Test применимы следующие ограничения:

- Для диагностики in vitro.
- Только для применения специалистами. Продукт может использоваться только обученным персоналом.
- Для обеспечения надежных результатов, следует осуществлять обслуживание Системы Idylla в соответствии с инструкциями по применению.
- Idylla BRAF Mutation Test был разработан только для использования в Системе Idylla.
- Валидированными типами образцов для Idylla BRAF Mutation Test являются зафиксированные формалином и залитые в парафин (FFPE) срезы тканей, полученные от пациентов с диагнозом меланома.
- Тест Idylla BRAF Mutation Test разработан для определения V600E, V600E2, V600D, V600K, V600R и V600M мутаций в онкогене BRAF. В связи со специфическим дизайном праймера и зонда, мутации V600E, V600E2 и V600D нельзя отличить одну от другой. Это также применимо к мутациям V600K, V600R и V600M. Другие редкие мутации, такие как V600G, не обнаруживаются Idylla BRAF Mutation Test.
- Присутствие ингибиторов ПЦР, например меланина, может привести к ложноотрицательному результату или результату с недостаточным количеством ДНК в образце. При подозрении на ингибирование меланином повторите Тест на меньшем срезе ткани FFPE, с учетом требований к минимальному образцу.
- Idylla BRAF Mutation Test следует использовать в соответствии с инструкциями по применению. Любое отклонение от инструкции должно быть верифицировано на предмет пригодности пользователем.
- Idylla BRAF Mutation Test является качественным Тестом. Он не предназначен для количественного измерения мутаций.
- Рекомендуемая площадь опухолевой ткани для Теста Idylla BRAF Mutation Test составляет ≥ 50 мм² для срезов ткани 5 мкм и ≥ 25 мм² для срезов ткани 10 мкм, с минимальным процентом клеток опухоли 50%. При использовании образцов не соответствующих этим критериям, могут быть получены недостоверные или недействительные результаты.
- Для редких положительных результатов низкого уровня мутаций (менее 5%) клинический исход неизвестен и еще не установлен.
- В случае гетерогенности мутаций сообщается только доминирующая мутация. Гетерогенность между опухолевыми очагами следует учитывать при принятии клинического решения.
- Ненадлежащие отбор и обработка образцов могут привести к деградации ДНК и оказать неблагоприятное влияние на качество выполнения Теста.
- Использование окрашенных образцов может привести к получению недостоверных или недействительных результатов.
- Использование образцов зафиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) температурой плавления выше 60°C образцов может привести к получению недостоверных или недействительных результатов.

12 Характеристики

Рассматриваются следующие рабочие характеристики BRAF CE V600:

- ┆ Аналитическая специфичность
- ┆ Аналитическая чувствительность (LOD)
- ┆ Воспроизводимость
- ┆ Вмешивающиеся вещества
- ┆ Точность: характеристики исследования с использованием Теста Idylla BRAF Mutation Test по сравнению с эталонным методом
- ┆ Коммутативность

12.1 Аналитическая специфичность

Аналитическая специфичность Теста Idylla BRAF Mutation Test оценивалась тестированием следующих типов препаратов с большим количеством исходного материала:

- ┆ Двенадцать искусственных эталонных образцов FFPE:
 - ┆ дикий тип ($6,6 \times 10^5$ копий на Картридж);
 - ┆ 100 % мутант V600E ($6,1 \times 10^5$ копий на Картридж);
 - ┆ 100 % мутант V600K ($5,9 \times 10^5$ копий на Картридж);
- ┆ Синтетические целевые олигосегменты (10^6 копий на Картридж), комбинированные с человеческой гДНК дикого типа (10^6 копий на Картридж) для V600A и V600G.
- ┆ Плазмиды, представляющие гомологи BRAF: BRAF P1, ARAF и CRAF (10^6 копий на Картридж).

Полученные результаты демонстрируют, что генотипы дикий тип, V600E, V600K, V600A, BRAF P1, ARAF и CRAF правильно идентифицированы, а перекрестная реактивность не наблюдалась.

В случае использования большого количества исходного V600G (10^6 копий на Картридж) Тест Idylla BRAF Mutation Test сообщает о V600E/E2/D, указывая на перекрестную реактивность V600G.

12.2 Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LoD) определяется как наименьший вводимый уровень (копий/ПЦР), при котором расчетная средняя вероятность обнаружения составляет не менее 95 % с достоверностью 95 %.

Аналитическая чувствительность определялась с использованием искусственных образцов FFPE 1 % V600E и 1 % V600K с известным содержанием ДНК. На основании содержания ДНК было рассчитано количество копий для мутаций V600E и V600K и приготовлены последовательные разведения.

На оживленный срез испытывалось 10 последовательных разведений в 12 повторениях:

- ┆ Диапазон разведения для V600E: 20 — 0,15 копий мутаций на ПЦР
- ┆ Диапазон разведения для V600K: 40 — 0,15 копий мутаций на ПЦР

Моделирование логистической регрессии использовалось для определения пределов обнаружения как для V600E, так и для V600K. Из этого следует заявленный предел обнаружения для V600E и V600K: 4 копии/ПЦР и 10 копий/ПЦР соответственно (см. таблицу 3). Для подтверждения предела обнаружения для каждого мутанта были подготовлены 1 % стандарты мутации V600 на установленном LoD и проведено тестирование в двадцати повторениях. Для обоих мутантов все повторения дали положительный результат. LoD использовались для установления соответствующей площади ткани для обоих 1 % мутантов V600E и V600K.

Таблица 4. Предел обнаружения для V600E и V600K.

ОБРАЗЕЦ	Количество мутантных копий/ПЦР	Площадь ткани на Картридж для среза ткани толщиной 5 мкм	Мутация ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ/ТЕСТИРОВАЛАСЬ
1 % V600E	4 копий/ПЦР	10,4 мм ²	12/12
1 % V600K	10 копий/ПЦР	24,9 мм ²	12/12

12.3 Воспроизводимость

12.3.1 Воспроизводимость между лабораториями

Для оценки воспроизводимости Теста BRAF, панель двух искусственных низкоположительных образцов FFPE испытывалась дважды на двух разных Анализаторах Idylla в течение 5 дней на трех разных площадках, 2 разными операторами на каждой площадке, что дало всего 120 результатов Теста BRAF на образец. Целью исследования являлась оценка воспроизводимости между лабораториями в разные дни разными операторами и с использованием разных Анализаторов.

Панель воспроизводимости состояла из двух образцов:

- BRAF V600E 3,5 %
- BRAF V600K 5 %

Дисперсионный анализ с использованием смешанной линейной модели показал, что эффекты разных источников вариации являются ничтожно малыми или отсутствуют. Результаты качественного анализа на основании правильных определений генотипа описаны в таблице 4.

Таблица 5. Результаты воспроизводимости между лабораториями.

ОБРАЗЕЦ	Совпадение (%)	95 % ДИ для совпадения (1-сторонний)
3,5 % V600E	100,0 (120/120)	[96,9; 100,0]
5 % V600K	100,0 (120/120)	[96,9; 100,0]

12.3.2 Воспроизводимость между партиями

Исследование воспроизводимости между партиями было выполнено одним оператором на такой же панели воспроизводимости; для каждого образца был выполнен анализ 20 Картриджей: 3 партии × 4 раза в день × 5 дней, разделенные между 3 Анализаторами.

Таблица 6. Результаты точности между партиями по 3 разным партиям.

ОБРАЗЕЦ	Совпадение (%)	95 % ДИ для совпадения (1-сторонний)
3,5 % V600E	98,3 (59/60)*	[91,1; 99,7]
5 % V600K	100,0 (60/60)	[94,0; 100,0]

* Один образец дал результат «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ».

12.4 Вмешивающиеся вещества

Влияние меланина, потенциального ингибитора, и некротической ткани на результат анализа образца проверялось во время исследования точности для оценки того, приводит ли наличие этих вмешивающихся веществ к более высокому количеству ответов «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ». Из 12 образцов с высоким содержанием меланина (> 50 % (8 образцов), > 25 % (4 образца)), ни один не дал результат «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ». Подобным образом, из 13 образцов с высоким содержанием некротической ткани (> 30 %), ни один не дал результата «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ».

Это указывает на то, что как меланин, так и некротическая ткань не приводят к увеличению процента недействительных результатов. Это дополнительно поддерживается 2 образцами, имевшими высокое содержание меланина (50 %) и высокое содержание некротической ткани (50 %) и не давшими результат «НЕДОСТАТОЧНО ДНК В ОБРАЗЦЕ».

12.5 Точность: характеристики теста BRAF Mutation

Test по сравнению с эталонным методом

В ходе ретроспективного исследования образцов злокачественной меланомы характеристики теста Idylla BRAF Mutation Test оценивались в сравнении с пиросеквенированием.

Наблюдаемый общий процент совпадений ($231/236 \times 100 \%$) между обоими методами составил 97,9 % с нижним односторонним 95 % доверительным интервалом (ДИ) 95,7 %. Результаты были рассчитаны по действительным данным для обоих методов и представлены в таблице 6 (конкордантные результаты теста отмечены синим цветом). Заявлен общий процент совпадений 95 % между обоими методами.

Из 236 действительных результатов теста 5 образцов были идентифицированы как «МУТАЦИЯ НЕ ОБНАРУЖЕНА» эталонным методом, тогда как Idylla BRAF Mutation Test выявил мутацию (4 × V600E/E2/D и 1 × V600K/R/M) в каждом из этих образцов. Так как Idylla BRAF Mutation Test имеет валидированный предел обнаружения 1 % для обеих групп мутаций, данные BRAF Idylla указывают на то, что Idylla BRAF Mutation Test является более чувствительным, чем эталонный метод. Эталонный метод выявил 1 дополнительную мутацию (V600G), которая не была обнаружена с помощью Idylla BRAF Mutation Test. Так как Idylla BRAF Mutation Test не предназначен для обнаружения мутации V600G, этот результат не учитывается как дискордантный результат при расчете общего процента совпадений.

Таблица 7. Характеристики Idylla BRAF Mutation Test в сравнении с эталонным методом

IDYLLA BRAF MUTATION TEST		Эталонный метод				Всего
		Е/Е2/Д Мутация обнаружена	К/Р/М Мутация обнаружена	Обнаружена другая мутация	Мутация не обнаружена	
	V600E/E2/D Мутация обнаружена	89	0	0	4	93
	V600K/R/M Мутация обнаружена		17	0	1	18

	Мутация не обнаружена	0	0	1*	124	125
	Всего	89	17	1	129	236

*V600G

12.6 Коммутативность

Тест Idylla BRAF Mutation Test характеризуется прослеживаемостью до гена *BRAF*. И дикий тип, и мутации V600E, V600K обнаруживаются эталонным методом пиросеквенирования более высокого порядка и тестом. Неопределенность теста является очень низкой, как продемонстрировано в клиническом сравнительном исследовании, поскольку результаты 231 из 236 препаратов полностью совпадали.

13 Ссылки

НОМЕР ССЫЛКИ	СВЕДЕНИЯ
1	Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Ferlay et al. <i>European Journal of Cancer</i> (2013).
2	Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. Georgina V. Long et al. <i>New England Journal of Medicine</i> (2014).
3	Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. Chakraborty et al. <i>Pharmacogenomics and Personalized Medicine</i> (2013).
4	Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials. Lovely et al. <i>PLoS ONE</i> (2012). Lovely, C. M., Dahlman, K. B., Fohn, L. E., Su, Z., Dias-Santagata, D., Hicks, D. J., et al. (2012). Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials. (K. Smalley, Ed.) <i>PLoS ONE</i> 2012;7(4), e35309. doi:10.1371/journal.pone.0035309.t004.
5	Mutations of the BRAF gene in human cancer. Davies et al. <i>Nature</i> (2002).
6	Overwhelming response to Dabrafenib in a patient with double BRAF mutation (V600E; V600M) metastatic malignant melanoma. Ponti et al. <i>Journal of Clinical Pathology</i> (2013).
7	The somatic affairs of BRAF: tailored therapies for advanced malignant melanoma and orphan non-V600E (V600R-M) mutations. Ponti et al. <i>Journal of Clinical Pathology</i> (2013).
8	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). <i>Clinical Laboratory Waste Management; Approved Guideline – Third Edition</i> . CLSI document GP05-A3 [ISBN 1-56238-744-8]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2011).
9	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). <i>Protection of lab workers from occupational acquired infections; Approved Guideline – Fourth Edition</i> . CLSI document M29- A4 [ISBN 1-56238-961-0]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2014).
10	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). <i>MM13-A -- Collection Transport Preparation and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline</i> . CLSI document MM13-A [ISBN 1-56238-591-7]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2005).

14 Часто используемые символы

Символ	Стандарт	Описание
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор символа 5.1.6	Каталожный номер Указывает номер по каталогу производителя, чтобы можно было идентифицировать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор символа 5.1.5	Код серии Указывает код серии изготовителя, чтобы можно было идентифицировать серию или партию.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор 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* Идентификатор символа 5.1.7	Ограничение температур Указывает пределы температуры, воздействие которой безопасно для медицинского изделия.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор символа 5.1.4	Использовать до Указывает дату, после которой не следует использовать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор символа 5.4.3	См. инструкцию по применению Указывает пользователю на необходимость ознакомиться с инструкцией по применению.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор 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* Идентификатор символа 5.4.2	Не использовать повторно Указывает медицинское изделие, предназначенное для одноразового применения или применения для одного пациента в течение одной процедуры.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор 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* Идентификатор символа 5.7.1	Номер пациента Указывает уникальный номер, связанный с отдельным пациентом.
	ISO 15223-1:2012* Идентификатор 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** Идентификатор символа W001	Знак предупреждения общего характера Для обозначения предупреждения общего характера.
	Директива 98/79/ЕС о медицинских изделиях для диагностики <i>in vitro</i>	Conformité Européenne CE — знак соответствия требованиям Европейских Директив
	Н/П	Значок ключевого кода (ключевой код). Код, нанесенный рядом с этим значком, необходимо использовать, если нужно получить пользовательскую документацию.
(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

Поддержка	Сведения
Customer Service и Technical Customer Support	+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 (TTP, прочая информация). www.biocartis.com/ifu Архив всех инструкций по применению (IFU) Idylla и руководств пользователя. Используйте ключевой код на маркировке продукта.
Документация	

Страна	Уполномоченный представитель
Россия	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

Версия	Релиз	Перечень редакций
1	09/2014	Первая версия
2	09/2015	Вторая версия: - Обновление продукта до GTIN05415219111327, добавлен новый ключевой код ВСТ005528 - Включен и определен новый значок ключевого кода - Незначительные обновления компоновки
3	02/2016	Незначительная корректировка таблицы 1 в разделе, посвященном рабочим характеристикам: площади тканей, соответствующие пределу обнаружения
4	06/2016	Незначительные изменения, дополнения таблицы.
5	08/2017	- Преобразован в соответствии с действующим шаблоном Инструкции по применению - Незначительные изменения рабочих характеристик: - глава 8.1 «Аналитическая специфичность» - глава 8.2 «Аналитическая чувствительность» - Глава 8.3.1 «Межлабораторная воспроизводимость»
6	02/2018	Добавлены новые размеры коробки.

Информация об авторском праве

© Biocartis NV, 2015. 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.

На данный продукт распространяется действие одного или более из следующих патентов США: D675,375; D686,335; D680,658; US 9,568,424; US 8,703,476; US 8,563,324; US 8,441,629; US 8,641,971; US 8,986,612; US 9,097,626; US 9,079,182; US 8,512,637; US 9,492,823 и US 6,936,225.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ПОКУПАТЕЛЯ: ОГРАНИЧЕННАЯ ЛИЦЕНЗИЯ

Зонд MGB, содержащийся в настоящем продукте, охватывается следующими одним или несколькими патентами США и соответствующими патентами за пределами США и продается по лицензии от ELITech Group. Приобретение настоящего продукта включает лицензию на использование только этого количества продукта исключительно для собственных исследовательских целей покупателя, но не для иного коммерческого использования, включая, в том числе, перепакровку или перепродажу в любой форме (включая перепродажу покупателями, имеющим лицензию на изготовление и продажу наборов для использования в процессах с 5' нуклеазой). Никакие права ни по какой другой патентной заявке или для любого другого использования не выражаются явно, косвенно или на основании эпистоппеля. Права на использование зонда MGB в диагностических целях можно получить по отдельной лицензии от компании ELITech. Соответствующие продукты, передающие права на коммерческое и диагностическое использование зонда MGB, можно получить от компании LTC только в рамках отдельного соглашения. Для получения дополнительной информации отправляйте запросы на электронный адрес outlicensing@lifetech.com или обращайтесь в компанию Out Licensing, Life Technologies Corporation, 5791 Van Allen Way, Carlsbad, California 92008.

№	Дата	Перечень редакций
1	01/2020	Первая версия

Numbered, sewed and sealed 33 sheets in all.

Biocartis NV

Biocartis nv
Generaal De Witelaan 11 B.
2000 Mechelen
Belgium
+32 (0)15 652 600

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 BRAF Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене BRAF 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, 12.02.2020 г.

<ПОДПИСЬ>

Гербовая печать:
Ассоциированный нотариус
Йохан КИБОМС
АНТВЕРПЕН

Инструкция по применению «Тест Idylla BRAF Mutation Test для определения соматических мутаций в онкогене BRAF 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 33 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- 3-1754**
Взыскано по тарифу: 100 руб.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 400 руб.



Бюро переводов «Аврора»
197342, г. Санкт-Петербург,
м. Черная речка,
ул. Торжковская, д. 5,
БЦ «Оптима», 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
p/c 40702810507380000118
ФИЛИАЛ ПЕТРОВСКИЙ
ПАО БАНКА "ФК ОТКРЫТИЕ"
и/с 30101810540300000795
БИК 044030795

PSRN: 1089847219043
ITN/CRR: 7841388560/781401001
RNNBO 09801859 ARCEA 98120
s/a 40702810507380000118
PETROVSKY BRANCH
OF FC OTKRYTIE BANK, PJSC
cor/a 30101810540300000795
BIC 044030795

Итого в настоящем документе
35 (тридцать пять) листов

Вр. и.о. нотариуса

