

72



BIOCARTIS

Mechelen, 30th July 2021

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 MSI Test for determining the status of microsatellite instability in colorectal cancer for in vitro laboratory studies by real-time PCR on the Idylla Analyzer"** (Тест Idylla MSI Test для определения статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla).

Handwritten signature 30/07/2021

Sincerely,
Marina Belonogova
Director Regulatory Compliance
Biocartis NV

Biocartis NV

Generaal De Wittelaan 11B
2800 MECHELEN

Belgium
+32 (0) 15 632 600
Seen for legalization of the signature of

Handwritten signature
Mrs. Marina
BELONOGOVA

Antwerpen,

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



ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Тест IDYLLA MSI Test для определения статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке для лабораторных исследований *in vitro* методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla

IDYLLA MSI Test



Biocartis NV

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



ВСТ009998



A0100/6



Для диагностики *in vitro*



01/2019



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	7
4.1 Принципы методики	7
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	14
8.1 Требования к препаратам	14
8.2 Хранение	15
8.3 Приготовление образца	15
8.3.1 Срезы FFPE	15
8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE	15
9 Проведение теста	16
9.1 Методика теста	
9.2 Контроль качества	17
10 Интерпретация результатов	19
10.1 Действительный Картридж	19
10.1.1 Статус по биомаркерам MSI	20
10.1.2 Статус образца по MSI	20
10.2 Недействительный Картридж	23
11 Ограничения	25
12 Характеристики	26
12.1 Аналитическая специфичность	26
12.2 Аналитическая чувствительность	26
12.3 Воспроизводимость	27
12.3.1 Воспроизводимость между лабораториями	28

12.3.2 Воспроизводимость между партиями.....	28
12.4 Точность: эффективность теста Idylla MSI Test по сравнению с эталонным методом.....	29
12.5 Интерферирующие вещества.....	30
12.6 Коммутативность.....	31
13 Ссылки.....	32
14 Часто используемые символы.....	33
15 Контактная информация.....	35

1 Название

Название

Тест Idylla MSI Test для определения статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке для лабораторных исследований *in vitro* методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla

Краткое название

Idylla MSI Test, MSI

Состав:

1. Картриджи для теста Idylla MSI Test – 6 шт. в упаковке
2. Специфическое для MSI 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 только в Системе Biocartis Idylla.

Тест Idylla MSI Test представляет собой проводимый *in vitro* диагностический тест, предназначенный для качественного определения 7 мономорфных биомаркеров из новой панели с целью выявления статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке.

Тест Idylla MSI Test предназначен для проведения цикла анализа, включающего в себя выделение ДНК из фиксированного в формалине и залитого парафином (FFPE) среза ткани колоректального рака человека, проведение ПЦР с детекцией в режиме реального времени и автоматической выдачи результата анализа.

2.2 Показания для применения

Тест Idylla MSI Test предназначен для получения информации о микросателлитной нестабильности для использования квалифицированными медицинскими специалистами в соответствии с профессиональными рекомендациями, и не позволяет сделать однозначное заключение или назначение для зарегистрированного применения любого специфического терапевтического продукта.

Тест Idylla MSI Test не должен использоваться для диагностики колоректального рака.

2.3. Целевой пользователь

Тест Idylla MSI 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

Микросателлитная нестабильность (MSI) является формой геномной нестабильности, которая возникает по причине того, что система репарации ошибок репликации (MMR) (мутации в генах MMR MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) не исправляет небольшие вставки или делеции повторяющихся единиц в ходе репликации ДНК (Lu et al. 2013). Эти ошибки, возникающие в ходе репликации ДНК, происходят регулярно и обычно исправляются системой MMR. Если система MMR не работает надлежащим образом, возникает микросателлитная нестабильность. «Микросателлиты» — это «повторяющиеся области», а «нестабильность» — это «вариабельность длины»:



Рисунок 1. гомополимеры — повтор 1 основания; микросателлиты — повтор > 1 основания; оба считаются микросателлитами

MSI определяется как изменение длины микросателлитов по причине делеции или вставки повторных единиц с получением аллелей новой длины в опухолевой ДНК по сравнению с нормальной/гаметической ДНК у одного и того же человека.

MSI является одним из основных молекулярных маркеров при КРП, но также является важной при раке яичников и эндометрия, а также при других опухолях желудочно-кишечного тракта, таких как рак желудка. Недавно было показано, что MSI присутствовала почти во всех исследованных опухолях, хотя ее распространенность часто была низкой (Le et al. 2017).

MSI является хорошо известным маркером, связанным с синдромом Линча (наблюдается примерно в 20 % случаев КРП с MSI), а также с соматически приобретенной MSI, которая наблюдается приблизительно у 80 % пациентов с КРП с MSI, который отличаются хорошим прогнозом, поскольку такие опухоли лучше контролируются в иммунологическом отношении. Недавно было показано, что MSI связана с синдромом Линча при большем числе опухолей, чем ранее полагалось, в том числе при уротелиальных опухолях, опухолях предстательной железы, поджелудочной железы, коры надпочечников и тонкой кишки, саркомах, мезотелиомах, меланомах, опухолях желудка и герминогенных опухолях (Latham et al., 2018). MSI также играет прогностическую роль при раковых опухолях ободочной кишки II-й стадии: эти опухоли менее восприимчивы к режимам адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила (5-FU). Недавно было показано, что MSI связана с общей мутационной и инсерционно-делеционной нагрузкой, неоантигенной нагрузкой и лимфоцитарной инфильтрацией опухоли, а также показано, что она является прогностическим фактором для ответа на иммунотерапевтические препараты, такие как антитела к PD-1, в условиях всей опухоли (Le et al., 2017).

В действующих международных рекомендациях указано, что анализ опухолевой ткани на предмет дефицита MMR иммуногистохимическим методом с целью выявления белков MMR и (или) MSI следует выполнять у всех пациентов с КРП. Хотя потеря иммунореактивности белка MMR обычно обнаруживается

при КРР с dMMR, нормальную иммунореактивность можно наблюдать для опухолей с dMMR, поэтому анализ ДНК на MSI может выполняться либо последовательно, либо одновременно (Sepulveda et al., 2017).

Информация

Ссылки

- Lu et al. (2013) PlosOne doi.org/10.1371/journal.pone.0063056.
- Latham et al. (2018) J Clin Oncol 36, 1-9. 10.1200/JCO.18.00283.
- Le et al. (2017) Science 10.1126/science.aan6733.
- Sepulveda et al. (2017) Archives of Pathology & Laboratory Medicine: May 2017, Vol. 141, No. 5, pp. 625-657.

4 Краткое описание и объяснение Теста

4.1 Принципы методики

В Системе Idylla Biocartis осуществляется весь процесс, от внесения образца до получения результата: полностью интегрированное приготовление образца, последующая ПЦР-амплификация и обнаружение целевых последовательностей с плавлением с высокой разрешающей способностью. Система Idylla состоит из Консоли Idylla, подсоединенной к одному или нескольким Анализаторам Idylla. Картриджи Idylla, разработанные для конкретных областей применения, могут анализироваться в Системе Idylla с использованием специального программного обеспечения для теста [пакет типа теста (ПТТ), MSI].

Методика теста и анализ данных валидированы для срезов ткани FFPE.

ИНФОРМАЦИЯ

Полное описание Системы Idylla см. в Руководстве пользователя Idylla.

Idylla MSI Test позволяет определять семь мономорфных маркеров из новой панели.

Картриджи для теста Idylla MSI Test 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. ПТТ MSI направляет обработку образца в Картридже.

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. Высвобождаются нуклеиновые кислоты для последующей ПЦР-амплификации.

- **ПЦР с использованием специфичных для биомаркеров праймеров:**

Все необходимые для ПЦР реагенты имеют стабильный состав и используются для амплификации семи биомаркеров, определяющих статус по MSI.

- **Детекция и анализ:**

Детекция этих конкретных мишеней осуществляется с помощью меченных флуоресцентным красителем молекулярных маяков после ПЦР-амплификации. Плавление этих маяков отличается от плавления ампликонов дикого типа или мутировавших ампликонов при повышении температуры. Различия во флуоресценции при температурах плавления затем анализируются с помощью ПТТ MSI и передаются в генетические сигналы на уровне биомаркера и статус по MSI на уровне образца.

- **Регистрация результатов:**

В конце цикла на экране Консоли появляется результат для проанализированного образца, сообщающий о наличии или отсутствии мутации или недействительности результата для каждого биомаркера MSI и статуса по MSI.

Биомаркеры, обнаруживаемые с помощью Idylla MSI Test, перечислены в таблице ниже.

Таблица 1. Idylla MSI Test обнаруживает семь биомаркеров.

БИОМАРКЕРЫ
ACVR2A
BTBD7
DIDO1
MRE11
RYR3
SEC31A
SULF2

4.2 Принципы специфического для теста программного обеспечения

После ПЦР-амплификации молекулярные маяки по-разному отсоединяются от ампликонов дикого типа или мутировавших ампликонов при повышении температуры. Специфическое для MSI программное обеспечение Пакет Типа Теста - ПТТ (TestTypePackage - TTP) автоматически проверяют действительность измеренных флуоресцентных профилей: наличие специфических ампликонов ПЦР приведет к получению специфичных для биомаркера профилей флуоресценции, что устраняет необходимость дополнительного контроля обработки образца в Картридже.

Далее, мощный подход распознавания паттернов, созданный на основе нескольких сотен профилей, рассчитывает оценку аналогичности (оценка MSI) для любого конкретного специфичного для биомаркера профиля. Оценка MSI для биомаркера выражает вероятность того, что паттерн является диким или мутантным. Как таковые, биомаркеры MSI оценивают на индивидуальной основе и регистрируют как «Мутация не обнаружена», «Мутация обнаружена» или «Тест недействителен».

Результаты Idylla MSI Test представлены на экране Консоли. Статус образца по MSI можно определить с высокой степенью уверенности, если по меньшей мере пять действительных специфичных для маркера профилей плавления можно полностью проанализировать (в противном случае статус по MSI будет указан как «Тест недействителен»). По меньшей мере два мутантных маркера дадут статус «MSI-H» (высокая микросателлитная нестабильность), в противном случае статус будет указан как «MSS» (микросателлитная стабильность) См. глава 10 Интерпретация результатов.

5 Содержание продукта

5.1 Поставляемые материалы

При приобретении Idylla MSI Test поставляются следующие материалы:

- Картриджи для теста Idylla MSI Test (коробка с шестью Картриджами, каталожный номер: A0100/6). Картриджи упакованы в индивидуальные герметичные пакеты. Каждый Картридж содержит необходимые реагенты для проведения одного Idylla MSI Test. Картридж герметично запечатан во избежание контакта пользователя, проводящего Тест, с реагентами в Картридже.
- Специфическое для MSI программное обеспечение Пакет Типа Теста - ПТТ (TestTypePackage - ТТР) на виртуальном носителе
- Инструкция по применению
- Каждый Картридж содержит:
 - Буфер для гомогенизации: 1,7 мл
 - Буфер для разведения: 2,2 мл
 - Ферменты, праймеры и зонды (сухие)
- Физические спецификации поставляемых материалов указаны в таблице ниже.

Таблица 2. Физические спецификации Картриджа и упаковки Idylla MSI Test.

Артикул	Спецификация
Средняя масса запечатанного Картриджа	121 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 групповой упаковки (6 Картриджей)	285 $\pm$ 0,5 мм $\times$ 118 $\pm$ 0,5 мм $\times$ 92 $\pm$ 0,5 мм (высота $\times$ ширина $\times$ глубина)
Масса групповой упаковки (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 MSI Test:

Таблица 3. Материалы, требуемые для выполнения Idylla MSI Test.

Артикул	Спецификация
Анализатор Idylla*	Каталожный номер P0010
Консоль Idylla*	Каталожный номер P1010
MSI Test Type Package (TTP)	Доступно на защищенном веб-сайте компании secure.biocartis.com  Совет Вам будет нужно создать учетную запись пользователя, см. главу 15 Контактная информация на странице 35.
Инструкции по использованию Idylla MSI Test	Доступно на веб-сайте www.biocartis.com/ifu с BCT009998 (см. также этикетку)
Бумажные фильтры Ватмана	Например, GE Healthcare: класс 1: 500 кружков 10 мм. Каталожный номер: 1001-6508 или аналогичные фильтры Ватмана такой же толщины, зарегистрированные на территории РФ
Предметные стекла	Например, VWR International, предметные стекла, каталожный номер: 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

* Анализатор Idylla, Консоль Idylla – составные части «Анализатора Idylla для проведения ПЦР с регистрацией результатов в реальном времени для диагностики in vitro, в составе, с принадлежностями», РУ № РЗН 2021/13382 от 08.02.2021г. (далее по тексту - Анализатор Idylla, Консоль Idylla)



ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную информацию о получении ПТТ или загрузке Руководства пользователя Idylla см. главу 15 Контактная информация на странице 35. Инструкции по установке ПТТ приведены в Руководстве пользователя.

6 Предупреждения и меры предосторожности

К Idylla MSI Test применимы следующие предупреждения и меры предосторожности.

- Для диагностики *in vitro*.
- Перед выполнением теста внимательно прочитайте инструкции.
- С пролитым материалом в лотке Анализатора следует обращаться в соответствии с инструкциями, приведенными в Руководстве пользователя на Анализатор Idylla
- Не используйте обработанные Картриджи повторно. Картриджи 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 №№ 1, 2, 3).
- 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.
- Использование окрашенных образцов может привести к получению недействительных или недостоверных результатов, поэтому оно не разрешается.
- Для получения дополнительной информации об Анализаторе Idylla обращайтесь к Руководству пользователя на Анализатор Idylla и/или Паспорту безопасности на Анализатор 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 12 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 75 %.

После извлечения из пакета картриджи Idylla MSI Test стабильны в течение 5 дней при хранении при комнатной температуре (18–25 °C) и влажности не выше 75 %.

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).

❗ 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.
- Не подвергайте нераспакованные Картриджи воздействию температуры выше 30 °C и относительной влажности выше 75 % до загрузки образца, и выполняйте анализ с Картриджем в течение 5 дней после вскрытия запечатанного пакета.
- Не подвергайте нераспакованные Картриджи воздействию температуры выше 30 °C и относительной влажности выше 75 % после загрузки образца, и выполняйте анализ с Картриджем в течение 8 часов после добавления образца.
- После извлечения Картриджа из пакета, если он не используется немедленно, защищайте его от воздействия света.
- 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 в лотке Анализатора следует обращаться в соответствии с инструкциями, приведенными в Руководстве пользователя Idylla.
- Утилизируйте неиспользованные и (или) просроченные Картриджи как потенциально опасные отходы в соответствии с процедурами вашей лаборатории.
- Не используйте обработанные Картриджи повторно. Картриджи предназначены только для однократного использования.

- 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».

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»

Юридический адрес: 197022, Россия, г.Санкт-Петербург, вн.тер.г. Муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.23, литера Е, помещение 3Н/5Н, комната 208

Почтовый адрес: 197022, Россия, г.Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.23, лит. Е

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 MSI, должны утилизироваться с соблюдением действующих в Российской Федерации локальных нормативных предписаний и актов (СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий" от 29.01.2021г.):

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

8 Тип препарата, его хранение и приготовление

i 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 № 3).

8.1 Требования к препаратам

Фиксацию тканей в формалине и заливку их парафином осуществляют по стандартным методикам. Зафиксируйте образцы ткани как можно быстрее и ограничьте время фиксации 72 часами для снижения риска выраженной фрагментации ДНК.

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

Рисунок 2. Критерии, рекомендуемые для выбора образца для Idylla MSI Test.



- Если препарат содержит 20 % или более опухолевых клеток, макродиссекцию выполнять **не** следует.
- Если препарат содержит менее 20 % опухолевых клеток, следует провести макродиссекцию для достижения содержания опухолевых клеток не менее 20 %.
- 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 (до 5) 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.

! 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 °С до 60 дней.

8.3 Приготовление образца

8.3.1 Срезы FFPE

! 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 точных результатов обращайтесь со срезами FFPE с осторожностью. Следует предотвращать перекрестную контаминацию образцов.

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 фильтровальной бумаги поверх среза FFPE.
4	Продолжайте согласно главе 9 Методика теста на странице 16.

8.3.2 Зафиксированные на предметном стекле срезы ткани FFPE

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

Шаг	Действие
1	Увлажните два листа фильтровальной бумаги водой без нуклеазы. Пинцетом поместите их на предметное стекло со срезом FFPE.

- 2 Новым бритвенным лезвием соскребите срез FFPE (после макродиссекции) со стекла.
- 3 Перенесите соскобленный материал FFPE на один из увлажненных листов фильтровальной бумаги.
- 4 Как вариант, при использовании нескольких срезов повторите шаги 2 и 3, используя то же бритвенное лезвие (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 Методика теста на странице 16.



9 Проведение теста теста

9.1 Методика теста



ИНФОРМАЦИЯ

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

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. - Анализ с Картриджем должен быть выполнен в течение 5 дней после вскрытия запечатанного пакета.
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 глава 8.3 Приготовление образца.
8	Удерживая Картридж за корпус, вытяните крышку.
	Пинцетом возьмите приготовленный образец, включая фильтровальную бумагу, и введите его в отверстие Картриджа.
9	Осторожно разместите его на прокладке камеры лизиса, расположенной на дне отверстия Картриджа.

Шаг	Действие
	ВНИМАНИЕ! - Постарайтесь поместить образец в середину прокладки камеры лизиса для правильного выполнения теста. - Не касайтесь прокладки камеры лизиса ни пинцетом, ни пальцами. Снимите зажим и закройте Картридж, плотно задвинув крышку для обеспечения надлежащей герметичности. Осторожно потяните крышку для проверки блокировки.
10	ВНИМАНИЕ! Используйте Картридж в течение 8 часов после загрузки образца. Выберите Анализатор, доступный для обработки.
11	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. Закройте лоток Анализатора, нажав кнопку открывания/закрывания на лотке.
14	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 одноразовых салфеток, смоченных 70 % этанолом, во избежание переноса материала между образцами. На экране Консоли показано время обработки.
16	Информация Время обработки для Idylla MSI Test составляет приблизительно 150 минут.
17	После завершения теста, просмотрите результаты теста на экране Консоли. При желании можно распечатать отчет. Утилизируйте использованный Картридж в соответствии с правилами вашей лаборатории.
18	Информация Доступны также рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов по утилизации отходов (ссылки №№ 1, 2, 3).

9.2 Контроль качества

Каждый тест Idylla MSI Test включает интегрированную стратегию обработки образцов для подтверждения надлежащего выполнения всего процесса, от подготовки образца до получения результата.

Внешние контрольные материалы могут быть использованы для целей контроля качества, проверки квалификации, обучения или других целей. Контрольные материалы MSI, полученные из FFPE, являются коммерчески доступными и могут быть приобретены, например, у Horizon Discovery Ltd. (). (<http://www.horizondiscovery.com>). Следующие продукты доступны в Horizon Discovery Ltd.:

- образец MSS: мутации отсутствуют для всех биомаркеров, включенных в тест
- образец MSI -H: мутации присутствуют для всех биомаркеров, включенных в тест.»

Обсудили на прошлой неделе, что пропуск был сделан целенаправленно.

10 Интерпретация результатов

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

Idylla MSI Test регистрирует результат для статуса по MSI образца, отдельные результаты для семи биомаркеров MSI с оценкой вероятности и общий статус по качеству.

Рисунок 3. Отображение результата на Консоли.

СТАТУС ОБРАЗЦА ПО MSI	РЕЗУЛЬТАТЫ
Статус по MSI	MSS/MSI-H/тест недействителен

Рисунок 4. Возможные результаты для семи биомаркеров MSI, отображенные на Консоли.

БИОМАРКЕР	РЕЗУЛЬТАТЫ
ACVR2A	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
BTBD7	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
DIDO1	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
MRE11	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
RYR3	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
SEC31A	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен
SULF2	Мутация не обнаружена/Мутация обнаружена/Тест недействителен

10.1 Действительный Картридж

Картридж считается действительным, если при анализе образца для ≥ 5 из 7 биомаркеров MSI получен действительный результат.

Для каждого сигнала MSI статус по качеству будет указан в отчете о результатах анализа:

В случае, если...	Статус по качеству указан в отчете о результатах анализа
0 недействительных биомаркеров	7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ .
1 недействительный биомаркер	6 из 7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ .
2 недействительных биомаркера	5 из 7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ .

10.1.1 Статус по биомаркерам MSI

В случае действительного результата теста, следующий результат может быть указан для каждого отдельного биомаркера MSI:

- Мутация не обнаружена
- Мутация обнаружена
- Тест недействителен

Продукт ПЦР-амплификации для специфического биомаркера MSI в конкретном образце дает характерный профиль флуоресценции (см. 2.1). Программное обеспечение для постобработки, обучение которого проводилось с использованием нескольких тысяч профилей флуоресценции дикого типа и мутантных профилей флуоресценции, позволяет рассчитать вероятность (оценка MSI) для любого конкретного действительного специфичного для биомаркера профиля. Профиль флуоресценции дикого типа имеет оценку MSI $< 0,5$ («Мутация не обнаружена»). Высокая вероятность наличия мутантных ампликонов ПЦР приведет к получению профилей флуоресценции с оценкой MSI $\geq 0,5$ и до 1 («Мутация обнаружена»). Представленная оценка MSI предназначена только для информационных целей.

Сигнал «Тест недействителен» для биомаркера наблюдается, когда продукт ПЦР не был образован в конкретном образце и, поэтому, характерный профиль флуоресценции проанализировать невозможно. Если результат для биомаркера является «Тест недействителен», оценка MSI не будет показана. Это может происходить при использовании образцов плохого качества. Картридж считается действительным, если при анализе образца для ≥ 5 из 7 биомаркеров MSI получен действительный результат.

10.1.2 Статус образца по MSI

В случае действительного Картриджа результат анализа образца может быть «Микросателлитная стабильность» (MSS — Microsatellite Stable) или «Высокая микросателлитная нестабильность» (MSI-H — Microsatellite Instability-High):

- Образец имеет название «Высокая микросателлитная нестабильность» или «MSI-H», если в образце имеется ≥ 2 биомаркера с сигналом биомаркера «Мутация обнаружена».
- Образец имеет название «Микросателлитная стабильность» или «MSS», если в образце имеется < 2 биомаркера с сигналом биомаркера «Мутация не обнаружена».

Рисунок 5. Пример результата MSI-H отображен на Консоли.

СТАТУС ОБРАЗЦА ПО MSI	MSI-H
ACVR2A	Мутация обнаружена
Оценка MSI	1,00
BTDB7	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,06
DIDO1	Мутация обнаружена
Оценка MSI	0,94
MRE11	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,13
RYR3	Мутация обнаружена
Оценка MSI	0,77
SEC31A	Мутация обнаружена
Оценка MSI	0,77
SULF2	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,02
Статус по качеству	7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ

Рисунок 6. Пример результата MSS отображен на Консоли.

СТАТУС ОБРАЗЦА ПО MSI	MSS
ACVR2A	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
BTDB7	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
DIDO1	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
MRE11	Мутация не обнаружена

Оценка MSI	0,03
RYR3	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
SEC31A	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
SULF2	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,00
Статус по качеству	7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ

i **Информация**

Действительный Картридж будет отображать статус по MSS для образца, если достаточное количество отдельных биомаркеров MSI имеет оценку «Мутация не обнаружена». Тем не менее, наличие мутации в семи биомаркерах MSI не может быть исключено, поскольку результат зависит от процента мутантных аллелей, присутствующих в препарате. Мы рекомендуем использовать образцы, в которых содержится не менее 20 % опухолевых клеток.

10.2 Недействительный Картридж

Недействительный Картридж отображает статус по MSI как «Тест недействителен». Регистрируется результат «Тест недействителен», если при анализе образца для > 2 из 7 биомаркеров MSI показан недействительный результат биомаркера для конкретного образца. Статус по качеству указывается в отчете о результатах анализа:

В случае, если...	СТАТУС ПО КАЧЕСТВУ УКАЗАН В ОТЧЕТЕ О РЕЗУЛЬТАТАХ АНАЛИЗА
От 3 до 7 недействительных биомаркера	Менее 5 из 7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ.

По перечисленным ниже причинам может быть получен результат «Недействительный».

Препарат:

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

Картридж:

- неправильное хранение Картриджей;
- использование Картриджей, срок использования которых после извлечения из пакета истек;
- использование Картриджей, которые были уронены или встряхивались;
- неисправность Картриджа.

Рисунок 7. Пример результата «Тест недействителен» отображен на Консоли.

СТАТУС ОБРАЗЦА ПО MSI	ТЕСТ НЕДЕЙСТВИТЕЛЕН
ACVR2A	Тест недействителен
Оценка MSI	Неприменимо
BTDB7	Тест недействителен
Оценка MSI	Неприменимо
DIDO1	Тест недействителен
Оценка MSI	Неприменимо
MRE11	Мутация не обнаружена
Оценка MSI	0,03
RYR3	Тест недействителен
Оценка MSI	Неприменимо
SEC31A	Мутация обнаружена
Оценка MSI	0,77
SULF2	Тест недействителен
Оценка MSI	Неприменимо
Статус по качеству	Менее 5 из 7 биомаркеров MSI были надлежащим образом амплифицированы, и поэтому результат теста является НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫМ

11 Ограничения

К Idylla MSI Test применимы следующие ограничения.

- Только для применения специалистами. Продукт может использоваться только обученным персоналом.
- Для диагностики *in vitro*.
- Для обеспечения надежных результатов необходимо осуществлять обслуживание Системы Idylla в соответствии с описанием изготовителя.
- Idylla MSI Test предназначен для применения только с Системой Idylla.
- Idylla MSI Test следует использовать в соответствии с данными инструкциями. Любые отклонения от инструкций должны быть проверены на предмет пригодности пользователем.
- Тест Idylla MSI Test не должен использоваться ни для целей диагностики, ни для целей мониторинга.
- Валидированными типами образцов для теста Idylla MSI Test являются срезы тканей FFPE колоректальных опухолей.
- Idylla MSI Test является качественным тестом. Данный тест не предназначен для количественного определения частот аллеля.
- Рекомендуемая площадь опухоли для Idylla MSI Test составляет от $\geq 50 \text{ мм}^2$ до $\leq 600 \text{ мм}^2$ для срезов ткани FFPE 5 мкм и от $\geq 25 \text{ мм}^2$ до $\leq 300 \text{ мм}^2$ для срезов ткани FFPE 10 мкм с минимальным процентным содержанием клеток опухоли 20 % и более. При использовании образцов, не соответствующих этим критериям, результаты могут быть недостоверными или недействительными.
- Следует учитывать гетерогенность в пределах одного опухолевого очага, и следует выполнять анализ репрезентативного образца для всего очага.
- Ненадлежащие отбор и обработка препаратов могут привести к деградации ДНК и оказать неблагоприятное влияние на результаты теста.
- Сигнал MSS не исключает наличия мутаций, которые могут присутствовать, но которые находятся ниже предела обнаружения для этого теста. Характеристики эффективности не исключают получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Результаты определения статуса по MSI у пациента должны рассматриваться лечащим врачом для принятия решения о терапии совместно с другими факторами течения болезни.
- Использование окрашенных образцов может привести к получению недействительных и (или) недостоверных результатов.
- Использование образцов, залитых парафином с температурой плавления более 60 °C, может привести к получению недействительных и (или) неправильных результатов.

12 Характеристики

Подтверждаются следующие рабочие характеристики:

- Аналитическая чувствительность
- Аналитическая специфичность
- Воспроизводимость
- Точность: характеристики теста Idylla MSI Mutation Test по сравнению с эталонным методом
- Интерферирующие вещества

12.1 Аналитическая специфичность

Тест Idylla MSI Test позволяет качественно определять 7 мономорфных маркеров из новой панели. В частности, делеция 1bp определенного биомаркера считается мутантным аллелем, тогда как номинальная длина (отсутствие делеции) считается признаком аллеля дикого типа. Эти мутантные аллели часто присутствуют в образцах со статусом MSI-H.

Виртуальный анализ последовательности генома человека не выявил реактивности для ни одного из олигонуклеотидных праймеров за пределами маркерных генов MSI, которая могла бы привести к неспецифическому обнаружению. Таким образом, любую перекрестную реактивность праймеров MSI можно исключить.

Кроме того, виртуальный анализ последовательности генома человека не выявил значимого интерферирующего влияния для известных мутаций ни для одного из олигонуклеотидных праймеров или маяков теста Idylla MSI Test, которое могло бы привести к неспецифическому обнаружению. Таким образом, любую перекрестную реактивность по причине мутаций можно исключить.

12.2 Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения (LOD) определяется как наименьшее среднее соотношение мутантных аллелей ко всем аллелям (взвешенные объединенные биомаркеры MSI на основании распространенности), дающее положительный статус по MSI в 95 % случаев (при 95 % доверительном уровне) в (эталонном) образце с репрезентативными средними спецификациями для клинических образцов.

Исследование для определения LOD было выполнено с использованием искусственных образцов FFPE, содержащих линию клеток с мутациями для каждого из 7 маркеров MSI на уровне 100 %, смешанных с клетками дикого типа для получения различной частоты аллелей. Анализ выполняли с разным входным уровнем (125 000–1 450 000 копий/срез) при различных процентных значениях аллельной частоты (5–50 %) для определения диагностического LOD для теста Idylla MSI Test. Анализ выполняли с использованием двухэтапного подхода: оценка LOD и последующее подтверждение LOD. В ходе анализа для оценки LOD выполняли тестирование 16-точечной матрицы (4 процентных значения аллельной частоты при 4 уровнях ввода). После анализа методом логистической регрессии коэффициентов эффективности первого анализа повторное исследование с 6-точечной матрицей (2 процентных значения аллельной частоты с 3 уровнями ввода) вокруг рассчитанного значения LOD. Новый анализ методом логистической регрессии выполняли на основании коэффициентов эффективности, полученных в ходе завершеного исследования для определения LOD при 95 % доверительном интервале (ДИ) для каждого из биомаркеров.

В таблице ниже представлен обзор экстраполированных оценок при уровне ввода приблизительно 250 000 копий/срез (отсылка на более трудный для анализа низкий уровень ввода по сравнению с

клиническими образцами) для теста Idylla MSI Test. Точечная оценка касается доли образцов, в которых будет правильно определен статус MSI-H при указанной аллельной частоте.

Таблица 4. Обзор оценок обнаружения для теста Idylla MSI Test для образцов с разным значением % MSI-H (при вводе приблизительно 250 000 копий/срез)

Объем: MSI-H (%) Точечная оценка (%)

1 %	2,6
5 %	66,4
7,5 %	98,3
10 %	99,6
12 %	99,8
13 %	99,8
15 %	99,9
20 %	99,9

Подтверждение LOD было выполнено путем анализа искусственных образцов FFPE при 2 разных уровнях ввода и при уровне LOD 10 % с использованием 2 разных партий картриджей. Для каждого уровня ввода выполняли анализ 40 картриджей. Результаты анализа методом логистической регрессии результатов анализа (коэффициенты эффективности, точечные оценки и 95 % нижние ДИ) представлены в таблице ниже.

Таблица 5. Коэффициенты эффективности, точечные оценки и 95 % нижние ДИ подтверждающего исследования

Объем: 10 % MSI-H

Ввод (копий/срез)	Коэффициент эффективности	Точечная оценка (%)	95 % нижняя ДИ (%)
-------------------	---------------------------	---------------------	--------------------

Прибл. 125 000	40/40	100 %	93,7 %
Прибл. 500 000	40/40	100 %	93,7 %

Тест Idylla MSI Test позволяет обнаруживать образцы со статусом MSI-H, в которых минимальное среднее значение соотношения мутантных аллелей и всех аллелей составляет 10 %. Учитывая потенциальный гетерозиготный статус маркеров в опухолевых клетках, рекомендуется начинать анализ при наличии ≥ 20 % опухолевых клеток (см. главу 8 Тип препарата, его хранение и приготовление на странице 14).

12.3 Воспроизводимость

Воспроизводимость была проверена с использованием искусственных образцов FFPE. Использовали два разных образца: 1) образцы дикого типа (MSS), полученные из линии клеток дикого типа, и 2) мутантные (MSI-H) образцы, полученные из линии клеток со всеми 7 мутировавшими маркерами MSI. Анализ обоих

образцов был выполнен при 2 разных уровнях ввода (125 000 клеток/срез и 500 000 клеток/срез). Анализ образцов MSI-H выполняли в пределах значений, превышавших в 2–3 раза LOD для отдельных маркеров.

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. Анализ панели из 4 искусственных образцов FFPE (2 образца MSS и 2 образца MSI-H) выполняли в трех разных центрах с использованием 8 разных анализаторов Idylla в течение 5 дней, что дало в общей сложности 120 результатов анализа для каждого образца. Анализ выполнялся 2 операторами. Результаты анализа, основанного на сравнении полученных сигналов по статусу по MSI с ожидаемым истинным генотипом, выполненного в трех центрах представлены в таблице ниже и показывают, что воспроизводимость результатов теста Idylla MSI Test между лабораториями составляет с 95 % вероятностью более 95 %. Дисперсионный анализ с использованием смешанной линейной модели показал, что эффекты разных источников вариации, используемых при проведении испытаний на воспроизводимость между лабораториями, отсутствуют.

Таблица 6. Результаты испытаний воспроизводимости между лабораториями

ОБРАЗЕЦ	Ввод (клеток/срез)	Совпадение (%)	95 % односторонний доверительный интервал (%)
MSS_образец 1	Прибл. 125 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSS_образец 2	Прибл. 500 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSI-H_образец 1	Прибл. 125 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSI-H_образец 2	Прибл. 500 000	120/120 (100 %)	97,80 %

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. Был выполнен анализ панели из 4 искусственных образцов FFPE (2 образца MSS и 2 образца MSI-H), и для каждого образца анализ был выполнен в четырех повторностях на 3 анализаторах в течение 5 дней, что дало в общей сложности 60 результатов анализа для каждого образца. Анализ был выполнен с использованием 3 разных партий картриджей. Результаты анализа, основанного на сравнении полученных сигналов по статусу по MSI с ожидаемым истинным генотипом, для разных партий представлены в таблице ниже и показывают, что воспроизводимость результатов теста Idylla MSI Test между партиями составляет с 95 % вероятностью более 95 %. Дисперсионный анализ с использованием смешанной линейной модели показал, что эффекты разных источников вариации, используемых при проведении испытаний на воспроизводимость между партиями, отсутствуют.

Таблица 7. Результаты испытаний воспроизводимости между партиями

ОБРАЗЕЦ	Ввод (клеток/среэ)	Совпадение (%)	95 % односторонний доверительный интервал (%)
MSS_образец 1	Прибл. 125 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSS_образец 2	Прибл. 500 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSI-H_образец 1	Прибл. 125 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSI-H_образец 2	Прибл. 500 000	60/60 (100 %)	95,69 %

В заключение следует отметить, что воспроизводимость между лабораториями и между партиями для теста Idylla MSI Tes составляет с 95 % вероятностью более 97,80 % (между лабораториями) и 95,69 % (между партиями).

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

Эффективность теста Idylla MSI Test оценивали с использованием 330 клиническим образцов КРР. Образцы выбирали согласно требованиям, включая тип препарата, способ его хранения и приготовления. Результаты сравнивали с помощью системы Promega MSI Analysis System версии 1.2 (RUO) с использованием валидированного протокола для повседневного диагностического использования. Анализ всех образцов однажды привел к получению 3 недействительных результатов для Idylla (возникла одна системная ошибка, и для 2 образцов был получен недействительный результат), тогда как для 18 образцов был получен недействительный результат при анализе с помощью системы Promega MSI Analysis System версии 1.2.

Недействительные образцы были подвергнуты повторному анализу: для образца, для которого был получен недействительный результат по причине системной ошибки в Idylla, был получен положительный результат после повторного анализа, а для 2 других недействительных образцов по результатам анализа в Idylla был вновь получен недействительный результат. Семь (7) из 18 образцов были по-прежнему недействительными для системы Promega MSI Analysis System версии 1.2 после повторного анализа. Эти 2 образца, которые были недействительными для Idylla, были также недействительными для системы Promega MSI Analysis System версии 1.2.

Подробное сравнение 323 действительных результатов (включая повторный анализ для системных ошибок и исключая 7 недействительных результатов после повторного анализа), полученных с помощью теста Idylla MSI Test и референтного метода, представлено в таблице ниже.

Таблица 8. Сравнение результатов теста Idylla MSI Test и референтного метода.

		PROMEGA MSI ANALYSIS SYSTEM ВЕРСИИ 1.2		
		MSI-H	MSS	Итого
Idylla MSI Test	MSI-H	75	0	75
	MSS	1	247	248
	Итого	76	247	323

Конкордантные результаты были получены для 322 из 323 образцов. Один образец дал дискордантный результат (см. таблицу ниже). Система Promega MSI Analysis System версии 1.2 дала недействительный результат при первом цикле анализа; повторный анализ образца, выполненный согласно валидированному стандартному протоколу эталонной площадки, дал положительный результат на MSI-H. В соответствии с протоколом исследования второй тест Idylla MSI Test не выполнялся.

Таблица 9. Один дискордантный результат, полученный с помощью теста Idylla MSI Test и референтного метода

Идентификация образца: MSI-H		Результат: MSI Analysis System версии 1.2	
1-й цикл	2-й цикл	1-й цикл	2-й цикл
В040	MSS	Н/П	Сбой
			MSI-H

Процентное совпадение и 95 % доверительный интервал (двухсторонняя шкала Уилсона) приведены в таблице ниже. Эти результаты имеют общее процентное совпадение на уровне 99,7 % [98,3–100 %] при использовании теста Idylla MSI Test и системы Promega MSI Analysis System версии 1.2.

Таблица 10. Процентное совпадение результатов теста Idylla MSI и референтного метода.

Тестирование образца 2 – некроз (ткань и ДНК)		
Общее % совпадение	99,7 %	98,3–100 %
Положительное % совпадение	98,7 %	92,9–99,8 %
Отрицательное % совпадение	100 %	98,5–100 %

12.5 Интерферирующие вещества

Потенциальное влияние некротической ткани (см. таблицу ниже) на характеристики теста Idylla MSI Test оценивалось путем анализа 330 образцов KPP.

Анализ образцов с некрозом не выявил корреляции между наличием вмешивающегося вещества и недействительными или дискордантными результатами тестов, что свидетельствует о том, что наличие некроза не влияет на результаты теста Idylla MSI Test.

Таблица 11. Характеристики теста Idylla MSI Test для образцов FFPE с различными уровнями некроза.

Несколько образцов с различным уровнем некроза	Идентификация MSI Test			Идентификация MSI Analysis System (вариант 1.2)			Дополнительная информация: количество образцов с Idylla MSI Test и Analysis System (вариант 1.2) с отсутствием мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, MSH3, PMS2, RPA
	Детектировано мутации	Не обнаружено мутации	Отсутствует	Детектировано мутации	Отсутствует	Отсутствует	
0–5	267	2	0	263	6	1	
5–10	29	0	0	29	0	0	
10–20	19	0	0	19	0	0	
20–50	13	0	0	12	1	0	
Итого	328	2	0	323	7	1	
Всего в совокупности		330			330		1

12.6 Коммутативность

Тест Idylla MSI Test характеризуется прослеживаемостью до биомаркеров MSI. Тест Idylla MSI Test и альтернативная панель биомаркеров в эталонном методе позволяет определять статус по биомаркерам MSI (мутация обнаружена/мутация не обнаружена). Неопределенность результатов данного теста очень мала, что продемонстрировано исследованиями воспроизводимости и сравнительными исследованиями клинических образцов.

13 Ссылки

[illegible]

- 1** 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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2011).
- 2** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of lab workers from occupational 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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2014).
- 3** 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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2005).

14 Часто используемые символы

Символ	Стандарт	Объяснение
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.1.6	Каталожный номер Указывает номер по каталогу производителя, чтобы можно было идентифицировать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.1.5	Код серии Указывает код серии изготовителя, чтобы можно было идентифицировать серию или партию.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.1.3	Дата производства Указывает дату изготовления медицинского изделия.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.1.1	Производитель Указывает производителя медицинского изделия в соответствии с Директивами ЕС 90/385/EEC, 93/42/EEC и 98/79/EC.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.3.7	Ограничение температур Указывает пределы температуры, воздействие которой безопасно для медицинского изделия.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.1.4	Использовать до Указывает дату, после которой не следует использовать медицинское изделие.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.4.3	См. инструкцию по применению Указывает пользователю на необходимость ознакомиться с инструкцией по применению.
	ISO 15223-1:2016* 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 15223-1:2016* 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 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.2.8	Не использовать, если упаковка повреждена Указывает медицинское изделие, которое запрещается использовать, если его упаковка была повреждена или вскрыта.
	ISO 15223-1:2016* Идентификатор символа 5.7.1	Номер пациента Указывает уникальный номер, связанный с отдельным пациентом.



ISO 15223-1:2016*
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.



Н/П

Указывает на то, что изделие прошло проверку и
соответствует требованиям сертификации комплектующих
изделий.

Страна: Канада, США



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, нанесенный
рядом с этим значком, необходимо использовать, если
нужно получить пользовательскую документацию.

(штрих-код)

Н/П

Используется как уникальный идентификатор изделия.



Н/П

Кнопка открывания/закрывания на лотке Анализатора



Н/П

I указывает положение «Включен» выключателя питания
Анализатора

O указывает положение «Выключен» выключателя питания
Анализатора



Н/П

Указывает кнопку питания, расположенную в верхней
правой части Консоли

*15223-1:2016 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 — Зарегистрированный знак
безопасности

15 Контактная информация

Поддержка	Сервисы
Отдел по работе с клиентами и Техническая поддержка клиентов	Список дистрибьюторов в регионе можно найти на веб-сайте www.biocartis.com/distributors Заказы и счета-фактуры: • +32 15 632 888 • Факс: +32 15 632 692 • customerservice@biocartis.com Техническая поддержка и другие вопросы: • +32 15 632 800 • customersupport@biocartis.com
Документация	Всю доступную документацию пользователя можно получить через веб-сайт компании Biocartis или по бесплатным номерам телефонов, указанным в паспорте безопасности Idylla. www.biocartis.com/ifu • Архив всех инструкций по применению (IFU) Idylla и руководств пользователя. • Используйте ключевой код на маркировке продукта. secure.biocartis.com • 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).

Страна	Уполномоченный представитель
Малайзия	Andaman Medical Bridge Sdn. Bhd. Gurney Paragon Office Tower, Level 16, Jalan Kelawai, 10250 Penang, Malaysia (Малайзия) Тел.: +60.4.222.8849 / +60.13.595.0027 Эл. почта: info@andamanmed.com Веб-сайт: http://www.andamanmed.com
Сингапур	Andaman Medical Pte Ltd Tampines Junction, Level 09-02, 300 Tampines Avenue 5 Singapore 529653 (Сингапур) Тел.: +65.6679.5860 / +65.8110.5808 Эл. почта: info@andamanmed.com Веб-сайт: http://www.andamanmed.com
Австралия (спонсор)	Abacus ALS Australia (Австралия) Адрес офиса: 9 University Drive, Meadowbrook, QLD, 4131 Почтовый адрес: PO Box 446, Waterford, QLD, 4133 Бесплатный телефонный звонок: 1800 222 287 Бесплатный факс: 1800 287 222 Телефон: +617 3386 7999 Факс: +617 3386 7900 Эл. почта: orders@abacus-als.com Веб-сайт: www.abacus-als.com
Россия	ООО «БиоЛайн» Юридический адрес: 197022, Россия, г.Санкт-Петербург, вн.тер.г. Муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.23, литера Е, помещение 3Н/5Н, комната 208 Почтовый адрес: 197022, Россия, г.Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.23, лит. Е 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

1 01/2019

Первая версия для CE IVD

Информация об авторском праве

© Biocartis NV, 2019. 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 приступить к использованию продукта.



Biocartis N.V.

Generaal De Wittelaan 11 B, 2800 Mechelen, Belgium (Бельгия)

+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 анализа, за применение Idylla без прочтения настоящей по применению анализа или за использование Системы Idylla без прочтения относящейся к Системе документации.

Biocartis и Idylla — это товарные знаки, зарегистрированные в Соединенных Штатах Америки и в других странах. Товарные знаки и логотипы Biocartis и Idylla являются используемыми товарными знаками и принадлежат компании Biocartis.

На данный продукт распространяется действие одного или более из следующих патентов США: D675,335; 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 9,939,075.



Мехелен, 30 июля 2021 г.

в РОСЗДРАВНАДЗОР
от Биокартис НВ, Бельгия

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

Инструкции по применению «Тест Idylla MSI Test для определения статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla».

<ПОДПИСЬ> 30.07.2021

С уважением,
Марина Белоногова
Директор по регуляторным вопросам
Биокартис НВ

Штамп:
Биокартис НВ
Генерал Де Виттелеаан 11В
2800 Мехелен
Бельгия
+32 (0)15 832 600

Штамп:
Подтверждаю подлинность подписи
г-жи Марины Белоноговой
Антверпен,

<ПОДПИСЬ>

Гербовая печать:
Ассоциированный нотариус
Фредерик Вламминк
АНТВЕРПЕН

Инструкции по применению «Тест Idylla MSI Test для определения статуса микросателлитной нестабильности при колоректальном раке для лабораторных исследований in vitro методом ПЦР в реальном времени на Анализаторе Idylla» на русском языке

Итого пронумеровано, прошито и скреплено печатью 36 листов

Биокартис НВ

<ПОДПИСЬ>

Марина Белоногова

Директор по регуляторным вопросам

Штамп:

Биокартис НВ

Генерал Де Виттелеан 11В

2800 Мехелен

Бельгия

+32 (0)15 632 600

—————Конец перевода документа—————

Я, переводчик Гарбовская Татьяна Эдуардовна, владеющая русским, английским и нидерландским языками, подтверждаю, что выполненный мною перевод приложенного документа является правильным, точным и полным.

Гарбовская Татьяна Эдуардовна

Российская Федерация, Санкт-Петербург,
первого декабря две тысячи двадцать первого года.
Я, **Остапенко Елена Константиновна**, нотариус нотариального округа
Санкт-Петербург, свидетельствую подлинность подписи переводчика
Гарбовской Татьяны Эдуардовны.
Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшего документ установлена.
Зарегистрировано в реестре: № 78/189-н/78-2021- 197497
Уплачено за совершение нотариального действия: 500 руб. 00 коп.

Е.К. Остапенко



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"
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

Итого в настоящем документе

39 (тридцать девять) листов

Нотариус:

Е.К. Остапенко

