

Согласовано/APPROVAL

Entrogen, Inc

20450 Warner Center Drive
Los Angeles, California, 91367, USA

Адрес/Address

CEO

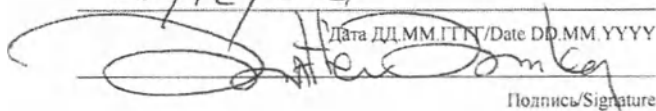
Minkovsky, Matthew

Должность/Occupation

Фамилия, Имя/ Surname, Name

13/12/2021

Дата ДД.ММ.ГГГГ/Date DD.MM.YYYY



Подпись/Signature

ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

на медицинское изделие

Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики
мутаций в генах RAS,
50 реакций

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

CIVIL CODE § 1189

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California)
 County of Los Angeles)
 On 12/13/2021 before me, MITRA N. KATZ Notary Public
 Date Here Insert Name and Title of the Officer
 personally appeared MATTHEW MIDKOVSKY
 Name(s) of Signer(s)

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature [Signature]
 Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though this section is optional, completing this information can deter alteration of the document or fraudulent reattachment of this form to an unintended document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: INSTRUCTIONS for use for medical device
 Document Date: _____ Number of Pages: _____
 Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Individual ☐ Attorney in Fact
☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
 Signer Is Representing: _____

Signer's Name: _____
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Individual ☐ Attorney in Fact
☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
 Signer Is Representing: _____

1.Наименование медицинского изделия.

«Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, 50 реакций»

Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, 50 реакций, в составе:

- 1.Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X), 5 пробирок.
- 2.Смесь праймеров и зондов RAS (1-8), 8 пробирок.
- 3.Смесь положительной контрольной пробы RAS, 1 пробирка.

Далее по тексту применяются следующие сокращения:

Набор реагентов, Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS.

2.Сведения о производителе.

2.1 Производитель.

Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк., США.

20950 Warner Center Ln., suite B, Woodland Hills, California, 91367, USA /

20950 Ворнер центр Лн., офис Б, Вудлэнд Хиллс, Калифорния, 91367, США.

Tel.: +1 818 716-1070

Fax: +1 818 716-1077

Email: info@entrogen.com

2.2 Место производства.

20950 Warner Center Ln., suite B, Woodland Hills, California, 91367, USA /

20950 Ворнер центр Лн., офис Б, Вудлэнд Хиллс, Калифорния, 91367, США.

2.3 Официальный представитель производителя на территории РФ.

ООО «БиоВитрум»

199106, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., дом 68, лит А.

Телефон: +7 (812) 305 0606

Email: cert@biovitrum.ru

3. Состав медицинского изделия.

Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, 50 реакций, в составе:

- 1.Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X), 5 пробирок.
- 2.Смесь праймеров и зондов RAS (1-8), 8 пробирок.
- 3.Смесь положительной контрольной пробы RAS, 1 пробирка.

4.Назначение медицинского изделия.

Применяется для диагностики соматических мутаций экзонов 2, 3, 4 KRAS и NRAS: G12A, G12D, G12R, G12V, G13D, G12C, G12S, Q61H, Q61I, Q61L, Q61R, A59E, A59G, A59T, K117N, K117R, K117E, A146T, A146P, A146V, G12D, G12C, G12S, G13R, G13V, K117R, Q61H (CAC), Q61H (CAT), Q61L, Q61K, Q61R, A146T, A59D, A59T в геномной ДНК метастатических колоректальных опухолей, выделенной из фиксированных в формалине и залитых парафином блоков или свежемороженых срезов образцов опухолевой ткани.

4.1. Описание целевого анализата.

Набор реагентов предназначен для выявления соматических мутаций экзонов 2, 3, 4 KRAS и NRAS в геномной ДНК метастатических колоректальных опухолей.

Таблица 1. Список мутаций KRAS и NRAS, выявляемых при помощи Набора реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS.

Ген	Экзон	Изменение aa	Изменение nt	Упорядоченный идентификационный номер	Определен праймером №.
KRAS	2	G12A	c.35G>C	522	1
		G12D	c.35G>A	521	
		G12R	c.34G>C	518	
		G12V	c.35G>T	520	
		G13D	c.38G>A	532	
	2	G12C	c.34G>T	516	2
		G12S	c.34G>A	517	
	3	Q61H	c.183A>T	555	3
		Q61H	c.183A>C	554	
		Q61L	c.182A>T	553	
		Q61R	c.182A>G	552	
		A59E	c.176C>A	547	
		A59G	c.176C>G	28518	
		A59T	c.175G>A	546	
	4	K117N	c.351A>C	19940	4
		K117N	c.351A>T	28519	
		K117R	c.350A>G	1178068	
		K117E	c.349A>G	1360831	
		A146T	c.436G>A	19404	5
		A146P	c.436G>C	19905	
		A146V	c.437C>T	19900	
NRAS	2	G12D	c.35G>A	564	6
		G12C	c.34G>T	562	
		G12S	c.34G>TA	563	
		G13R	c.37G>C	569	
		G13V	c.38G>T	574	
		K117R	c.350A>G		
	3	Q61H (CAC)	c.183A>C	585	7
		Q61H (CAT)	c.183A>T	586	
		Q61L	c.182A>T	583	
		Q61K	c.181C>A	580	
		Q61R	c.182A>G	584	
	3 и 4	A146T	c.436G>A	1237325	8
		A59D	c.176C>A	253327	
		A59T	c.175G>A	578	

4.2. Функциональное назначение.

«Набор реагентов применяется для скрининг-диагностики мутаций в генах RAS» используется для прогнозирования ответа на таргетную терапию или сопротивляемость ей при метастатических колоректальных опухолях.

4.3. Специфическая патология, состояние или фактор риска, для обнаружения, определения или дифференцирования которого предназначено медицинское изделие для диагностики *in vitro*.

Соматические мутаций экзонов 2, 3, 4 KRAS и NRAS (см. Таблицу 1) в геномной ДНК метастатических колоректальных опухолей.

4.4. Тип анализируемого образца.

Геномная ДНК, выделенная из фиксированных в формалине и залитых парафином блоков или свежемороженых срезов образцов опухолевой ткани.

4.5. Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия.

Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS применяется для выявления соматических мутаций экзонов 2, 3, 4 KRAS и NRAS в геномной ДНК метастатических колоректальных опухолей, в независимости от расы, пола и возрастных различий пациентов.

5. Показания к применению медицинского изделия.

Выявление соматических мутаций экзонов 2, 3, 4 KRAS и NRAS в геномной ДНК метастатических колоректальных опухолей.

6. Противопоказания к применению медицинского изделия.

При использовании Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS квалифицированным медицинским персоналом в рамках, установленного производителем, назначения и в строгом соответствии с эксплуатационной документацией, противопоказаний не имеет.

7. Возможные побочные действия.

При использовании Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS квалифицированным медицинским персоналом в рамках, установленного производителем, назначения и в строгом соответствии с эксплуатационной документацией, побочных действий не ожидается.

8. Область применения медицинского изделия.

Клиническая лабораторная диагностика (*in vitro*).

9. Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия.

Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS предназначен для профессионального применения в клинической лабораторной диагностике (*in-vitro*)

квалифицированным персоналом со средним и высшим медицинским образованием, дополнительно прошедшим специальное обучение для работы изделием.

10. Условия эксплуатации медицинского изделия.

Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS предназначен для эксплуатации в условиях клиничко-диагностических лабораторий, больниц, научно-исследовательских институтов и других лечебно-профилактических медицинских учреждений соответствующего профиля.

11. Принципы действия медицинского изделия.

11.1. Общие принципы.

Ген KRAS кодирует небольшую гуанозинтрифосфатазу (ГТФаза), которая играет ключевую роль в трансдукции сигналов от рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР) к нижестоящим эффекторам. Мутации гена KRAS обычно встречаются в нескольких типах злокачественных опухолей человека, таких как метастатический колоректальный рак (МКР), аденокарцинома легких и рак щитовидной железы. Наиболее распространенные мутации обнаружены в кодонах 12, 13 и 61.

Исследования показали, что опухоли, содержащие любую из этих мутантных форм гена KRAS, с меньшей вероятностью реагируют на анти-РЭФР терапию при помощи антител. Американское общество клинической онкологии (ASCO) недавно издало свое первое Предварительное клиническое мнение (ПКМ) предполагающее, что все пациенты, которым должна быть назначена терапия анти-РЭФР моноклональными антителами, должны быть обследованы на KRAS мутации. Кроме того, новые исследования показали, что метастатические колоректальные опухоли, содержащие мутации в экзоне 2, 3 и 4 генов KRAS и NRAS, менее чувствительны к ингибиторам РЭФР.

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что скрининг обонх KRAS и NRAS мутаций необходим для более точного определения пациентов, которые не будут реагировать на анти-РЭФР терапию.

11.2. Принцип аналитического метода.

Анализ мутации гена RAS в режиме реального времени основан на аллель-специфической ПЦР. В аллель-специфической ПЦР используются праймеры, на 100% комплементарные по отношению к мутантным вариациям гена. ДНК-полимераза амплифицирует только те матрицы, которые содержат полностью комплементарную матрицу ДНК. Большинство образцов содержит комбинацию немутантных и мутантных вариантов гена (т.е. KRAS и NRAS). Настоящий анализ предназначен для предпочтительной амплификации мутантной ДНК даже в тех образцах, в которых содержится по большей части немутантная ДНК. В ходе настоящего анализа также выполняется амплификация внутреннего контролирующего гена. Это необходимо для того, чтобы обеспечить доступность достаточного количества ДНК для амплификации. Внутренний контролирующий ген подвергается амплификации во всех образцах вне зависимости от наличия мутации в генах KRAS или NRAS.

Выявление продукта амплификации выполняется при помощи флуоресцентных зондов гидролиза. Каждый зонд содержит флуорофор (марки FAM или VIC) на 5'-конце и гаситель на

3'-конце. Гаситель предотвращает передачу сигналов от флуорофора из-за близости, тогда как оба они сопряжены с олигонуклеотидным зондом. Зонды комплементарны по отношению к исследуемым областям и гибридизируются с матричной ДНК. В ходе процесса амплификации ДНК-полимераза отщепляет флуорофор и гаситель от зонда. С момента отделения гасителя происходит резкое увеличение сигнала флуоресценции, которое регистрируется детекторами машины для проведения ПЦР в режиме реального времени.

Зонды, комплементарные по отношению к генам KRAS и NRAS, помечаются флуорофором FAM, а зонды, комплементарные к внутреннему контролируемому гену, помечаются флуорофором VIC. Сигнал, поступающий от зонда, помеченного флуорофором VIC, указывает на наличие достаточного количества амплифицируемой матричной ДНК в реакции, тогда как сигнал, получаемый от флуорофора FAM, указывает на наличие мутации. VIC-сигнал должен определяться во всех образцах, включая немутантные, тогда как FAM-сигнал определяется только в образцах с мутациями (см. примечания ниже).

11.3. Проведение исследования.

11.3.1. Выделение ДНК.

Существует несколько методов выделения ДНК. Из соображений последовательности рекомендуем использовать коммерческий комплект, такой как Набор реагентов для выделения геномной ДНК человека из фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей (ДНК-Ткань-Ф) по ТУ 21.20.23-009-97638376-2016.

Выполните выделение геномной ДНК в соответствии с методикой, предусмотренной изготовителем. Достаточное количество ДНК можно выделить из фиксированных в формалине и залитых парафином блоков или свежзамороженных срезов (приблизительно 2-10 мкг). Для проведения настоящего анализа требуется общее количество ДНК, равное 80-240 нг (минимальное количество ДНК для проведения исследования 80 нг) на каждый тест (10-30 нг на реакцию (минимальное количество ДНК на реакцию 10 нг)). После выделения ДНК, следует измерить концентрацию с помощью спектрофотометрического анализа (т.е., NanoDrop или УФ спектрофотометром) и разбавить ее до концентрации ниже 30 нг / мкл.

Для проведения анализа используется чистая линия ДНК, которая готовится до проведения исследования. Подготовленный образец не содержит примесей и интерферирующих веществ (раствор депарафинизации, парафиновый воск, ксилол, этанол, протеиназа К и промывочные растворы некротическая ткань, гемоглобин), которые бы искажали результаты исследования.

11.3.2. Подготовка реагентов.

Разморозьте все смеси праймеров и зондов, смесь для положительного контроля и реакционный мастер-микс 2X.

Процентрифугируйте пробирки на скорости 3000 об/мин при комнатной температуре на протяжении примерно 5 секунд.

ПЦР-реагенты подготавливаются в общем объеме 30 мкл на реакцию. Реакционные смеси для множественных образцов (так же, как и для контрольных образцов) необходимо предварительно смешать в мастер-микс с излишком в размере 5% для компенсации погрешностей пипеточного дозирования.

Для каждой реакции на 30 мкл берутся следующие объемы:

Компоненты			Объем
Реакционная смесь	для		15 мкл

обнаружения мутаций (2X)	
Смесь праймеров и зондов RAS (1-6 мкл 8)	
Образец ДНК	10-30нг (до 9 мкл)
Безнуклеазная вода	Добавить до достижения общего реакционного объема в 30 мкл

Восемь реакций подготовлены для каждого образца пациента. Один 96-луночный ПЦР планшет может вместить до 10 образцов пациентов, одну положительную контрольную смесь и одну контрольную пробу без матрицы, согласно рисунку 1.

Этапы подготовки:

1. Подготовить мастер-микс для выявления KRAS и NRAS для каждого образца следующим образом (с 5% избытком):

Реагенты	Конечная концентрация	Объем на образец
Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X)	1X	126 мкл
Смесь положительного контроля, вода или ДНК	10-30 нг/реакция	8,4 мкл
Безнуклеазная вода		67,2 мкл

2. Перемешайте вортексом и отцентрифугируйте на скорости 10 000 об/мин при комнатной температуре на протяжении 10 секунд.

3. Распределите мастер-микс по 24 мкл в каждую лунку в один ряд (т.е. каждый ряд 96-луночного планшета представляет матрицу одного пациента).

4. Добавить по 6 мкл каждой смеси праймера / зонда в соответствующую лунку согласно рис. 1 ниже.

5. Перемешайте при помощи пипетки.

6. Выполните герметизацию планшета при помощи оптической изоляционной пленки.

Поместить планшет в термоциклер и запустить следующую программу:

Температура	Время	Циклы
95°C	10 мин	X1
95°C	15 сек	X40
60°C	60 сек	

А. обозначение пробирки

KRAS 12/13	1
KRAS 12	2
KRAS 59/61	3
KRAS 117	4
KRAS 146	5
NRAS 12/13/117	6
NRAS 61	7
NRAS 59/146	8

В. 96-луночная выкладка*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
B	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
C	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
D	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
E	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
F	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
G	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()
H	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()

Рисунок 1. Рекомендуемая выкладка лунок для отдельного эксперимента с анализом 10-ти неизвестных образцов.

* - обозначения:

<i>No template control (NTC)</i>	<i>Без контрольной матрицы (БКМ)</i>
<i>Sample</i>	<i>Образец</i>
<i>Positive control Mix (PC)</i>	<i>Положительная контрольная смесь (ПК)</i>

11.3.3. Проведение анализа на различных приборах.

11.3.3.1. Прибор ABI Prism® 7500 (Программное обеспечение SDS версии 2.0 и выше).

Создание нового эксперимента: выбрать вкладку File («Файл») > New Experiment («Новый эксперимент») > Advanced Setup («Расширенная настройка»).

Во вкладке Experiment Properties («Свойства эксперимента»):

1. Ввести имя эксперимента и выбрать инструмент (7500 или 7500 Fast).
2. Выбрать Quantitation - Comparative KT (AACT) («Количественное определение - Сравнение Ст») для типа эксперимента.
3. Выбрать TaqMan® Reagents («Реагенты TaqMan®») и Standard («Стандарт») для типа реагентов и скорости разгона, соответственно.
4. Нажать на Plate Setup («Настройки планшета») в левом навигационном меню.

Во вкладке Define Targets and Samples («Определить мишени и образцы»)

5. Нажать на Add New Target («Добавить новую мишень») и установить следующее:

- Изменить наименование цели на RAS для Target 1 (Мишень1), ген-репортер: FAM, гаситель: NFQ-MGB или Нет.
- Изменить наименование цели на IC для Target 2 (Мишень 2), ген-репортер: VIC, гаситель: NFQ-MGB or Нет.

На правой стороне экрана во вкладке Define Samples («Определение образцов»):

6. Нажать Add New Sample («Добавить новый образец») для добавления одного образца для предоставленного положительного контроля и назвать его ПК.
7. Добавить дополнительный образец без контрольной матрицы и назвать ее БКМ.
8. Добавить до 6 образцов, по одному для каждого неизвестного образца, и маркировать их соответствующим образом (например, S1, Pt1, или использовать присоединение номеров).
9. Выбрать все лунки в панели View Plate Layout («Вид выкладки планшета») и назначить мишени для выбранных полей, установив флажки RAS и ПК в поле Assign target(s) («Назначить мишени») для выбранных лунок панели в левом верхнем углу
10. Выбрать None («Нет») для пассивного эталонного красителя в левом нижнем углу (по умолчанию ROX).
11. Назначить образцы и контрольные образцы на планшете, как показано на рисунке 1.
12. Нажать на Run Method («Метод работы») в левом навигационном меню для выставления указанных ниже настроек параметров циклирования.

Температура	Время	Циклы
95°C	10 мин	X1
95°C	15 сек	X40
60°C	60 сек	

13. Убедиться, что выбран вариант Data Collected On («Сбор данных вкл.») для этапа нормализация/ продление при 60°C.

14. Ввести 30 мкл в поле Reaction Volume Per Well («Реакционный объем на лунку»).

15. Запустить работу прибора, нажав зеленую кнопку START RUN («Начало работы») в правом верхнем углу.

11.3.3.2. Прибор Rotor-Gene Q (Версия программного обеспечения 1.7 и выше).

1. Выберите пункт меню "File" (Файл) > "New" (Новый), щелкните на вкладке "Advanced" (Продвинутые настройки) в диалоговом окне, выберите пункт "Two Step" (Два этапа) и щелкните на пункте "New" (Новый).
2. Выберите пункт "72-Well Rotor" (72-луночный ротор), пометьте галочкой поле "Locking Ring Attached" (Стопорное кольцо закреплено), нажмите "Next" (Далее), затем выберите пункт "Skip Wizard" (Пропустить мастер настройки).
3. Перейдите в меню "View" (Вид) > "Run Settings" (Настройки прохода), введите в поле "Reaction Volume" (Объем реакционной смеси) значение 30 мкл и нажмите кнопку "OK".
4. Перейдите в меню "View" (Вид) > "Profile Editor" (Редактор профиля). В поле списка "Hold and Cycling" (Выдержка и циклирование) должно содержаться два цикла.
5. Нажать на «Выдержка», ввести 95 ° C для температуры выдержки и 10 минут для времени выдержки.
6. Нажать на «Циклирование», ввести в поле «Повтор этого цикла» 40 раз (а), а затем ввести следующие параметры временного шага вводом каждого шага в панели справа:

Выдержка	Выдержка	95°C	10 мин	
Этап с заданным временем	Временной шаг	95°C	15 секунд	Сбор данных не производится
Этап с заданным временем	Временной шаг	60°C	60 секунд	Сбор данных для циклирования А для зеленых, желтых элементов

7. Нажмите "OK". Вы также можете сохранить данный профиль для последующего использования при помощи кнопки "Save As" (Сохранить как), расположенной в верхней части диалогового окна.
 8. Перейдите в меню "View" (Вид) > "Gain Optimization" (Оптимизация усиления), выберите из раскрывающегося списка "Channel Settings" (Настройки каналов) пункт "All Channels" (Все каналы) и пометьте галочкой поле рядом с пунктом "Perform Optimization Before 1st Acquisition" (Выполнить оптимизацию перед первым сбором данных). Примечание: Этот шаг необходимо выполнять только один раз для каждой новой партии реагентов. После настройки параметров в меню "Gain" (Усиление) используйте эти же настройки для последующих проходов с реагентами из той же партии.
 9. Установите пробирки в стрипах в ротор.
 10. Перейдите в меню "Run" (Проход) > "Start Run" (Запустить проход), после чего щелкните на кнопке "Start" (Запуск), чтобы начать проход.
- Примечание: диалоговое окно Edit Samples («Редактировать образцы») открывается сразу же после запуска. Информация об образцах может быть введена в то время, как прибор работает, или после завершения прогона.

11.3.3.3. Прибор Bio-Rad CFX96 (Версия программного обеспечения 1.4 и выше)

1. В «Мастере запуска» выбрать «Создать Эксперимент» и убедиться, что в выпадающем списке

выбран «CFX96». Нажать кнопку «ОК».

2. На вкладке «Протокол» в окне «Настройки эксперимента» выбрать «Создать новый» и ввести следующие данные:

Шаг	Температура	Продолжительность
1	95°C	10 мин
2	95°C	15 сек
3	60°C	60 сек
	+ чтение планшета	
4	Повторить с шага 2 еще 39 раз	
	Конец	

3. Изменить «Объем образца» на 30 мкл.

4. После этого, нажать кнопку «ОК», чтобы сохранить шаблон протокола. Обратить внимание на расположение сохраняемого файла шаблона, чтобы использовать его для последующих запусков. Нажать «Далее», чтобы перейти к окну «Настройки планшета».

5. На вкладке «Планшет», нажать кнопку «Создать новый», чтобы создать выкладку планшета.

6. Нажать на кнопку «Выбор флуорофоров» и отметить флажки рядом с «FAM» и «VIC». Все остальные должны быть сняты. Нажать кнопку «ОК».

7. Выбрать первый столбец (A1-H1) на выкладке планшета и изменить «тип образца» на «положительный контроль».

8. Выбрать вторую колонку (A12-H12) на выкладке планшета и изменить тип образца на NTC («БКМ»).

9. Выбрать все лунки с неизвестными образцами и изменить тип образца на «Неизвестный».

10. Нажать на кнопку «Настройка» и выбрать тип используемого планшета (например, «BR Белый» или «BR Прозрачный»).

11. После этого, нажать кнопку «ОК», чтобы сохранить выкладку планшета.

12. Нажать кнопку «Далее», затем нажать «Запуск работы», чтобы начать прогон.

11.4. Анализ данных.

11.4.1. Прибор Applied Biosystems 7500, SDS версия 2.0 и выше.

Выполните анализ данных посредством программного обеспечения прибора для ПЦР в режиме реального времени с использованием следующих критериев:

- Задаваемый вручную порог:

Прибор	Порог FAM	Порог VIC
StepOne/StepOne Plus	10 000	1 000
7500/7500 Fast	100 000	50 000
7900HT	3,0	1,0

- Задаваемый автоматически исходный уровень.

11.4.2. Прибор Rotor-Gene Q, версия программного обеспечения 1.7 и выше и Rotor-Gene 3000 версия программного обеспечения 6.1.93.

Выполните анализ данных посредством программного обеспечения прибора для ПЦР в режиме реального времени с использованием следующих критериев:

- Динамическая пробирка: Вкл.

- Поправка на наклон: Вкл.
- Устранение выпадающих значений: 5%.
- Порог для зеленого канала: 0,02.
- Порог для желтого канала: 0,04.
- Порог жёлтого канала: 0,04.

11.4.3 Прибор Bio-Rad CFX96, версия программного обеспечения 1.4 и выше.

Выполните анализ данных посредством программного обеспечения прибора для ПЦР в режиме реального времени с использованием следующих критериев:

- Режим определения КТ: однопороговый.
- Режим анализа: базовая линия и извлеченная кривая соответствия.
- Базовая линия и порог: Автоматический расчет.

Использовать таблицу ниже, чтобы определить состояние образца.

VIC КТ	FAM КТ	Результат
<25	нет или >38,5	Отрицательный образец. Нет необходимости повторного прогона
<25	между 37,5 и 38,5	Необходим повторный прогон с меньшим количеством ДНК
<25	<37,5	Положительный результат по одной из мутаций в группе *
между 25-30	Нет или >38,5	Отрицательный образец. Нет необходимости повторного прогона
между 25-30	<38,5	Положительный результат по одной из мутаций в группе *
>30 или нет	Нет или >38,5	Необходим повторный прогон с большим количеством ДНК
>30 или нет	<38,5	Положительный результат по одной из мутаций в группе *

* В Таблице 1 приведен список мутаций в каждой группе.

11.5. Ограничения метода.

ПЦР-амплификация крайне чувствительна к перекрестной контаминации. Очень важно выполнять отдельные этапы процесса (т.е. выделение ДНК, подготовку к ПЦР-реакции) в отдельных зонах, в идеальном варианте - в отдельных помещениях с изолированными системами вентиляции. В особенности важно, чтобы подготовка к ПЦР-реакции выполнялась в помещении с положительным давлением воздуха (или с ламинарным потоком воздуха).

Во избежание перекрестной контаминации между образцами / реагентами при работе с ДНК и ПЦР-реагентами необходимо предпринять дополнительные меры предосторожности:

- Протереть рабочую область 70% этиловым спиртом.
- Протереть дозаторы и оборудование, которые будут использоваться в области, 70% этиловым спиртом.
- Аккуратно открывать каждую микроцентрифужную пробирку после встряхивания / смешивания, не прикасаясь к внутренней поверхности крышки, поскольку на ней могут оставаться капли жидкости.
- Использовать аэрозоль-стойкие (фильтруемые) наконечники для всех этапов пипетирования, чтобы избежать перекрестной контаминации.
- Менять наконечники пипеток после каждого перемещения жидкостей.

- Всегда надевать перчатки при работе с ДНК / реагентами и менять перчатки между этапами пре- и пост-ПЦР.
- Перемещение жидкостей в пробирках, центрифужных держателях, пипетках и ином используемом оборудовании должно осуществляться от пре-ПЦР к пост-ПЦР, но ни в коем случае не в обратном порядке.

12. Класс риска и применимые классификационные правила.

Класс потенциального риска применения медицинского изделия: 2б.

Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 344060

13. Перечень и описание материалов медицинского изделия, вступающих в непосредственный или опосредованный контакт с организмом пациента (телом человека).

Не применимо. Материалы медицинского изделия не вступают в контакт с организмом человека.

14. Основные технические характеристики медицинского изделия.

14.1. Комплектность медицинского изделия.

Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, 50 реакций, в составе:

1. Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X), 5 пробирок.
2. Смесь праймеров и зондов RAS (1-8), 8 пробирок.
3. Смесь положительной контрольной пробы RAS, 1 пробирка.

14.2. Внешний вид изделия.

Рисунок 1 - Общий вид общей упаковки медицинского изделия.



Рисунок 2- Содержание общей упаковки медицинского изделия.

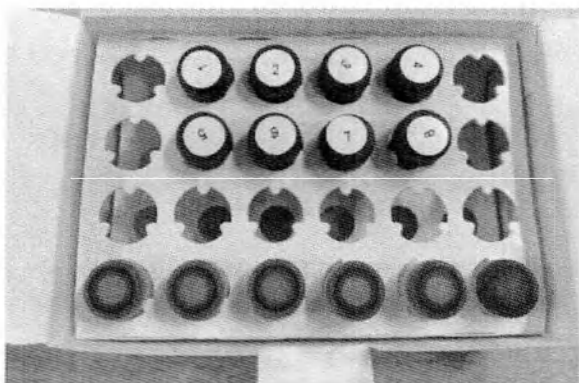


Рисунок 3-. Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X) и смесь для положительной контрольной пробы.



Рисунок 4-. Смесь праймеров и зондов RAS (1-8)



14.3 Упаковка медицинского изделия

Первичная упаковка медицинского изделия – пробирка из полипропилена.

Подробную информацию о составе и виде индивидуальной упаковки см. в п. 14.4 данной Инструкции.

Вторичная упаковка – Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS упакован в картонную коробку со стабилизирующими ребрами.

Габаритные размеры коробки: 115 мм x 75 мм x 50 мм ($\pm 5\%$). На коробку нанесена этикетка размером 110 x 70 мм ($\pm 5\%$). Масса Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS во внешней (вторичной) упаковке упаковке 57 г ($\pm 10\%$).

14.4. Технические характеристики медицинского изделия.

Таблица 2. Технические характеристики медицинского изделия.

Параметр	Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X)	Смесь праймеров и зондов RAS (1-8)	Смесь положительной контрольной пробы RAS
Объем реагента (мкл)*	1300	315	200
Тип пробирки	Завинчивающаяся пробирка, 2 ml, PP, с основанием	Завинчивающаяся пробирка, 2 ml, PP, с основанием	Завинчивающаяся пробирка, 2 ml, PP, с основанием
Материал пробирки, цвет	Полипропилен, прозрачный/бесцветный PP brown ARSTEDTAG & Co. KG	Полипропилен, янтарный PP brown ARSTEDTAG & Co. KG	Полипропилен, прозрачный/бесцветный PP brown ARSTEDTAG & Co. KG
Наливной объем пробирки, мл	2,0 ($\pm 5\%$)	2,0 ($\pm 5\%$)	Не менее 0,5
Высота пробирки, мм*	44	44	44
Диаметр основания пробирки, мм*	8	8	8
Внешний диаметр пробирки, мм*	10	10	10

Внутренний диаметр пробирки, мм*	8	8	8
Толщина стенки пробирки, мм*	1	1	1
Диаметр крышки, мм*	13	13	13
Высота крышки, мм*	6	6	6
Масса пробирки (без реагента), г*	1.550	1.550	1.485
Масса пробирки (с реагентом), г*	2.930	1.920	1.740
*допустимое отклонение составляет $\pm 5\%$			

14.5. Состав медицинского изделия.

Таблица 3. Состав медицинского изделия.

Наименование компонента	Состав
Реакционная смесь для обнаружения мутаций (2X)	0.1-1% глицерин (CAS No) 56-81-5 99% молекулярная вода 5 ед/мкл ДНК полимеразы 4мкМ раствор dNTP (смесь четырех 2'-дезоксинуклеозид-5'-трифосфатов: dATP, дезоксиаденозинтрифосфата, dTTP, дезокситимидинтрифосфата, dGTP, дезоксигуанозинтрифосфата, dCTP, дезоксицитидинтрифосфата)
Смесь праймеров и зондов RAS (1-8)	Реакция 1: 10% олигонуклеотиды, 90% молекулярная вода Реакция 2: 25% олигонуклеотиды, 75% молекулярная вода Реакция 3: 21% олигонуклеотиды, 79% молекулярная вода Реакция 4: 22% олигонуклеотиды, 78% молекулярная вода Реакция 5: 13% олигонуклеотиды, 87% молекулярная вода

	Реакция 6: 40% олигонуклеотиды, 60% молекулярная вода Реакция 7: 29% олигонуклеотиды, 71% молекулярная вода Реакция 8: 25% олигонуклеотиды, 75% молекулярная вода
Смесь положительной контрольной пробы RAS	4-8% NTP, 92-96% Буфер X (см.ниже) Буфер X состав: 99.75 % TE буфер 0.05% Твин 20 0.2% ДНК спермы лосося(AM9680)

15. Система верификации и валидации для Набора реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS включала следующие действия:

- Клиническое исследование воспроизводимости результатов
- Клиническое исследование точности результатов
- Клиническая валидация результатов исследования
- Результаты исследования по верификации аналитических характеристик
- Результаты валидации процесса

Резюме этих исследований приведено ниже.

Функциональные характеристики Набора реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS были обоснованы при помощи приборов для ПЦР в режиме реального времени ABI StepOne, StepOne Plus, 7500 Fast , Qiagen Rotor-Gene® Q, Roche LightCycler 480 и Bio-Rad CFX96. Нижеприведенные данные были получены при помощи прибора ABI 7500 Fast и проанализированы с использованием программного обеспечения версии 2.0.6.

15.1. Аналитической чувствительность

Образцы ДНК, выделенные из фиксированных в формалине и залитых парафином эталонных материалов (производства компании «Хорайзон Дискавери» (Horizon Discovery)), использовались по мере доступности для определения предела обнаружения (аналитической чувствительности) данного комплекта реагентов для проведения испытаний. Для тех мутаций, для которых клеточные линии не предусмотрены, использовались контрольные пробы на основе мутантных ультрамеров в эквимольных концентрациях. Последовательно разбавленные растворы широкого спектра ДНК, извлеченной из фиксированных в формалине и залитых парафином эталонных материалов, содержащих известные мутации, или контрольные пробы на основе ультрамеров были подготовлены с использованием немутантной геномной ДНК до 10%, 5%, 1%, 0,5% и 0,1% содержания мутантных аллельных генов на немутантном фоне. Анализ был выполнен три раза в двух экземплярах с использованием реагентов из двух различных партий при помощи прибора ABI 7500 Fast. Исходя из результатов, на основании наименее обнаруживаемого разбавленного раствора были подготовлены последовательно разбавленные растворы узкого спектра (с шагом в 25%). Результаты анализа приведены в таблице ниже.

Таблица 4. Результаты исследования предела обнаружения.

KRAS	
Мутация	Предел обнаружения, %
G12A	0,42%
G12D	2,81%
G12R	5,25%
G12V	10%
G13D	2,81%
G12C	10%
G12S	7,50%
Q61H (CAC)	0,56%
Q61H (CAT)	0,56%
Q61L	0,56%
Q61R	0,32%
A59E	0,32%
A59G	0,32%
A59T	0,42%

NRAS	
Мутация	Предел обнаружения, %
G12C	0,56%
G12D	0,32%
G12S	0,42%
G13R	0,56%
G13V	0,32%
K117R	0,32%
Q61H (CAC)	0,32%
Q61H (CAT)	2,50%
Q61K	1,88%
Q61L	0,75%
Q61R	2,50%
A146T	0,32%
A59D	0,32%
A59T	0,32%

15.2. Аналитическая специфичность.

Специфичность праймеров и зондов.

Был проведен анализ последовательностей олигонуклеотидных праймеров и зондов, используемых в комплекте для анализа RAS-мутаций SureDx™, при помощи средства поиска основного локального выравнивания NCBI BLAST. NCBI использует коллекцию нуклеотидов, состоящую из последовательностей GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+RefSeq, но не включающую в себя запатентованные последовательности EST, STS, GSS, WGS, TSA, а также последовательности HTGS фаз 0, 1 и 2. База данных используется без резервирования. Идентичные последовательности были объединены в одну запись с сохранением учетных номеров, GI-номера, названия и таксономической информации для каждой записи. В ходе поиска не было выявлено никаких гомологичных последовательностей, которые могут быть мишенями для любого из праймеров или зондов, используемых в данном комплекте.

15.3. Прецизионность (повторяемость) от партии к партии

Цель:

В Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS входят реагенты для оценки качества образцов, приготовления библиотеки и секвенирования. Целью

исследования прецизионности была оценка результатов, полученных при использовании наборов реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, принадлежащих к трем разным партиям.

Дизайн исследования:

1. Три набора реагентов из разных партий (включая реагенты для оценки качества образцов, приготовления библиотеки и секвенирования) тестировали с использованием образцов геномной ДНК (гДНК), которые соответствовали требованиям к качеству образцов, установленным инструкцией по применению для набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS. Каждый набор содержит комплект уникальных пробирок с реагентами.

• Использовали образцы геномной ДНК клеточных линий (10) и гДНК из образцов FFPE ткани CRC (12), которые соответствовали требованиям площади и проценту опухолевой ткани в образце, как указано в инструкции по применению для набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS (PN 15054121).

- Использовали образцы дикого типа и образцы, несущие мутации из перечня для реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS во всех экзонах.
- Исследование эквивалентности образцов с использованием набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS показало сопоставимость результатов для ДНК, выделенной из образцов FFPE, и геномной ДНК клеточных линий.

2. Рабочие характеристики должны были соответствовать следующим критериям приемлемости:

- Доля образцов соответствующего качества (70 % с 95 % ДИ)
- Уровень первого прохождения образцов (90 %, точечная оценка)

3. Образцы исследовали согласно процедурам, описанным в инструкции по применению и в руководстве справочном для набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS.
4. Для оценки реагентов для контроля качества образцов использовали 22 образца (10 образцов гДНК клеточных линий и 12 образцов гДНК из CRC FFPE), оценивали долю образцов соответствующего качества ($dCq < 5$) по 22 результатам для каждой партии набора.

Оценка соответствия критериям приемлемости:

Каждая партия наборов реагентов соответствовала критериям приемлемости, как показано в Таблице: Оценка соответствия критериям приемлемости Нижнюю границу 95 % доверительного интервала рассчитывали при помощи одностороннего биномиального точного критерия Клоппера-Пирсона.

Таблица: Оценка соответствия критериям приемлемости

Требование	Критерии приемлемости	Результаты	Соответствует/ не соответствует
Рабочие характеристики и набора партии 1 (30820556) соответствуют установленным требованиям.	> 70 % с доверительным интервалом 95 % опухолевой ткани FFPE соответствующие требованиям инструкции по применению, должны удовлетворять критериям контроля качества для образцов.	22/22(100%) 87,3 %. нижняя граница доверительного интервала	Соответствует
	90 % (точечная оценка) таких образцов, прошедших КК для образцов, должны соответствовать критериям КК для данных.	40/40(100%)	Соответствует
	Образцы, прошедшие КК образцов, и данные спецификаций КК должны удовлетворять критерию общего процента соответствия (99 % с 95 % ДИ)	2240/2240 (100%) 99,9 %, нижняя граница доверительного интервала	Соответствует
	1 Процент соответствия положительных результатов (РРЛ) должен составлять > 99% (номинальное значение, точечная оценка) для образцов, прошедших КК образца и данных	36/36(100%)	Соответствует
	Для внутренних испытаний (например.	2204/2204	Соответствует

	аналитической валидации методики), для образцов, прошедших КК для образцов и данных, значение NPA должно составлять >98 % с 95 % ЛИ (односторонний критерий, нижняя граница)	(100%) 99.9 %. нижняя граница доверительного интервала	
--	--	---	--

Рабочие характеристики и набора партия 2 (31259825) соответствуют установленным требованиям.	> 70 % с доверительным интервалом 95 % опухоловой ткани FFPE. соответствующие требованиям инструкции по применению, должны удовлетворять критериям контроля качества для образцов	22/22(100%) 87,3 %. нижняя граница доверительного интервала	Соответствует
	90 %(точечная оценка) таких образцов, прошедших КК для образцов, должны соответствовать критериям КК для данных.	40/40(100%)	Соответствует
	Образцы, прошедшие КК образцов, и данные спецификаций КК должны удовлетворять критерию общепроцента соответствия (99 % с 95 % ДИ)	2240/2240 (100%) 99.9 %. нижняя граница доверительного интервала	Соответствует
	Процент соответствия положительных результатов (PPA) должен составлять > 99% (номинальное значение, точечная оценка) для образца, соответствующего критериям КК для исследуемого образца и данных	36/36(100%)	Соответствует
	Для внутренних испытаний (например, аналитической валидации методики), для образцов, прошедших КК для образцов и данных, значение NPA должно составлять >98 % с 95 % ДИ (односторонний критерий, нижняя граница)	2204 / 2204 (100%) 99.9%. нижняя граница доверительного интервала	Соответствует
Рабочие характеристики и набора партия 3(31745962) соответствуют	> 70 % с доверительным интервалом 95 % опухоловой ткани FFPE соответствующие требованиям инструкции по применению, должны удовлетворять критериям контроля качества для образцов.	22/22 (100%) 87,3 %. нижняя граница доверительного интервала	Соответствует

15.4. Воспроизводимость

Для оценки воспроизводимости результатов, полученных с помощью набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS было проведено внешнее исследование воспроизводимости для 3 независимых мест проведения исследования (2 оператора в одном месте проведения исследования), 1 партии реагентов и 3 дней тестирования, идущих не подряд. Тестирование проводили с 6 хорошо охарактеризованными панелями образцов геномной ДНК из клинических FFPE образцов или линий клеток. Каждая панель состояла из 10 образцов, всего было использовано 60 образцов для всех панелей.

В состав 60 образцов панели входили по две повторности 4 уникальных образцов дикого типа (по отношению к мутациям панели RAS), 12 уникальных мутантных образцов с одиночной мутацией, полученных как при высоком, так и при низком уровне частоты мутации, и 2 уникальных образца с одиночной мутацией, полученных только при низком уровне частоты мутации. Для каждого уникального исследуемого образца/образца уровня частоты мутаций, тестируемого в каждом прогоне в двух повторностях, должно быть получено 36 положительных результатов (2 повторности x 2 оператора x 3 дня x 3 места проведения исследования), если все результаты действительны. Значения дельта Cq для каждого из образцов панели анализа воспроизводимости находились в диапазоне от 3,64 до 4,08.

Оценку процента точных определений (PCC; Percent Correct Call) для всех мутантных образцов и образцов дикого типа проводили путем сравнения результата определения с помощью набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS с ожидаемым результатом определения мутации (обнаружена или не обнаружена ожидаемая мутация) в каждом образце. PCC рассчитывают как 100% количество верных определений, деленное на количество предпринятых определений. Двусторонние 95% доверительные интервалы рассчитывают по методу суммарной оценки Вильсона.

15.5. Качественная оценка воспроизводимости

При объединении данных для мест проведения исследования процент успешного прогона для первого прогона образца или в образцах, тестируемых в прогонах, которые были действительны с первого раза, составлял >94,7%. Процент точных определений (PCC) на уровне мутации для всех мутаций во всех мутантных образцах составлял 99,6% (905/909) за исключением данных неудачных образцов. Количество предпринятых определений для всех 56 мутаций панели независимо от того, была ли обнаруженная мутация ожидаемой, для всех действительных образцов составляло 58 856 (56 x 1051). Среди этих 58 856 экспериментальных результатов наблюдаемые и ожидаемые результаты, полученные на уровне мутаций, были несогласованными только в 6 случаях; PCC на уровне мутаций для всех объединенных мутантных образцов и образцов дикого типа составлял 99,99% (58 850/58 856).

В таблице ниже представлены значения PCC для каждого из 26 уникальных образцов с мутацией/частот мутаций (объединенные повторности для 2 образцов панели) и соответствующие 95%-с 2-сторонние суммарные ДИ.

Ген	Экзон	Замена Аминокислоты	Замена основания	N	Процент точных определений (%)	95% ДИ*
KRAS	KRAS экзон 2	G12A	c.35G>C	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		G12D	c.35G>A	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		G12R	c.34G>C	35	35/35(100%)	(90.1. 100)
		G12V	c.35G>T	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		G13D	c.38G>A	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		G12C	c.34G>T	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		G12S	c.34G>A	35	35/35(100%)	(90.1.100)
	KRAS экзон 2 (вес образцы)			249	249-249 (100%)	(98.5. 100)
	KRAS экзон 3	Q61H	c.183A>T	33	33/33 (100%)	(89.6. 100)
		Q61H	c.183A>C	35	33/35 (94,3%)	(81.4,98.4)
		Q61L	c.182A>T	34	34/34 (100%)	(89.8. 100)
		Q61R	c.182A>G	31	31/31 (100%)	(89.6.100)
		A59E	c.176C>A	33	33/33(100%)	(89.6. 100)
		A59G	c.176C>G	35	31/31 (100%)	(89. 100)
		A59T	c.175G>A	34	34/34(100%)	(89.8. 100)
	KRAS экзон 3 (вес образцы)			235	233/235 (99,1%)	(89.8.100)
	KRAS экзон 4	K117N	c.351A>C	31	31/31 (100%)	(89. 100)
		K117N	c.351A>T	33	33/33(100%)	(89.6. 100)

		K117R	c.350A>G	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		K117E	c.349A>G	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		A146T	c.436G>A	34	34/35 (97.1%)	(85.5.99.5)
		A146P	c.436G>C	34	34/34 (100%)	(89.8. 100)
		A146V	c.437C>T	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		K117N	c.351A>C	34	34/34 (100%)	(89.8. 100)
	<i>KRAS</i> экзон 4 (вес образцы)			274	273/274 (99,6%)	(98.2.99.8)
	<i>NRAS</i> экзон 2	G12D	c.35G>A	33	33/33(100%)	(89.6. 100)
		G12C	c.34G>T	31	31/31 (100%.)	(89, 100)
		G12S	c.34G>TA	34	33/34 (97%)	(89.8. 100)
		G13R	c.37G>C	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		G13V	c.38G>T	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		K117R	c.350A>G	36	34/36 (94,4%)	(85.5.99.5)
				205	202/205 (98,5%)	(98. 99.8)
	<i>NRAS</i> экзон 3	Q61H (CAC)	c.183A>C	35	35/35(100%)	(90.1. 100)
		Q61H (CAT)	c.183A>T	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		Q61L	c.182A>T	36	36/36(100%)	(90.4. 100)
		Q61K	c.181C>A	31	31/31 (100%)	(89.6.100)
		Q61R	c.182A>G	33	33/33(100%)	(89.6. 100)
				170	170/170 (100%)	(98.5. 100)

	<i>NRAS</i> экзон 3 и 4	A146T	c.436G>A	35	35/35 (100%)	(90.1.100)
		A59D	c.176C>A	36	36/36(100%)	(90.4.100)
		A59T	c.175G>A	35	35/35(100%)	(90.1.100)
	<i>NRAS</i> экзон 3 и 4 (все образцы)			71	71/71 (100%)	(94.9.100)
Всего	Все мутации панели			1204	1199/1204 (99,5%)	(98,7.100)

*Двусторонние 95% доверительные интервалы рассчитывают по методу суммарной оценки Вильсона.

15.6. Точность.

Точность настоящего анализа была обоснована путем выполнения анализа с использованием мутантно-положительных фиксированных в формалине и залитых парафином эталонных материалов и контрольных проб на основе ультрамеров (отмечены знаком *). Для проведения анализа в течение 5 дней использовались партии контрольных проб, подготовленные методом независимого разбавления, а также две различные партии реагентов. В таблице ниже приведены средние значения порогового цикла (Ct) для 18 прогонов, выполненных в течение 3 дней. Аналогичный анализ был выполнен при помощи прибора для проведения ПЦР в режиме реального времени ABI 7500 Fast.

Таблица 5. Результаты исследования точности.

KRAS	Среднее значение Ct		Стандартное отклонение	
	VIC	FAM	VIC	FAM
G12A	28,84	37,53	0,16	0,3
G12D	28,9	37,52	0,2	0,53
G12R	28,94	37,37	0,19	0,17
G12V	29,8	37,81	0,19	0,32
G13D	30,24	37,7	0,15	0,41
G12C	29,93	37,27	0,14	0,39
G12S	29,07	37,78	0,49	0,52
Q61H (CAC)	29,35	37,54	0,32	0,48
Q61H (CAT)	29,21	37,97	0,27	0,68
Q61L	29,23	37,43	0,24	0,34
Q61R	29,18	38,11	0,25	0,29
A59E	28,48	33,29	0,14	0,23
A59G	28,58	33,67	0,17	0,29
A59T	28,51	37,24	0,18	0,47

NRAS	Среднее значение Ct		Стандартное отклонение	
	VIC	FAM	VIC	FAM
G12C	29,81	35,89	0,23	0,8
G12D	29,87	33,38	0,18	0,44
G12S	30,86	36,93	0,2	0,79
G13R	30,12	32,18	0,35	0,18
G13V	29,42	31,09	0,31	0,23
K117R	28,71	28,41	0,31	0,65
Q61H (CAC)	29,84	34,33	0,14	0,19
Q61H (CAT)	29,62	37,57	0,41	0,71
Q61K	30,46	37,01	0,1	0,87
Q61L	29,56	35,82	0,49	0,7
Q61R	29,34	37,03	0,21	0,71
A146T	29,8	34,62	0,15	0,21
A59D	29,12	34,12	0,14	0,39
A59T	29,01	36,65	0,18	0,79

15.7. Достоверность.

Достоверность настоящего анализа была обоснована путем тестирования образцов ДНК, выделенных из фиксированных в формалине и залитых парафином срезов препаратов колоректальных опухолей, а также образцов ДНК, выделенных из клеточных линий с известными KRAS- или NRAS-мутациями. Анализ был повторен дважды, а полученные данные были сопоставлены с данными, полученными в результате двунаправленного капиллярного терминального секвенирования тех же самых образцов. Результаты данной проверки приведены в таблице ниже.

Таблица 6. Результаты исследования достоверности

Статус мутации	Выявлено посредством ПЦР в режиме реального времени (n=38)	Выявлено посредством капиллярного терминального секвенирования (n=38)
Немутантн.	21	24
KRAS 12GAT	6	5
KRAS 12GTT	3	3
KRAS 13GAC	4	3
KRAS 12TGT	1	1
KRAS 61CTA	2	2
KRAS 12CGT	1	0

Статус мутации	Выявлено посредством ПЦР в режиме реального времени (n=121)	Выявлено посредством капиллярного терминального секвенирования (n=121)
Немутантн.	91	91
G12D	2	2
G12S	1	1
G12C	0	0
G13R	1	1
G13V	1	1
Q61K	10	10
Q61L	2	2
Q61R	13	13
Q61H	0	0
A146T	0	0

Реакции были выполнены в режиме реального времени при помощи приборов ABI 7500 Fast и Rotor-Gene® Q. Секвенирование было выполнено посредством секвенатора ABI 3730. Имелось 4 мутантных образца, не выявленных методом секвенирования по Сэнгеру. Эти результаты ожидаемы, поскольку предел обнаружения для секвенирования, как было показано, находится в диапазоне 20-25%, тогда как предел обнаружения для данного анализа был определен на уровне 10% или лучше.

15.8. Валидация перекрестной реактивности.

Для определения перекрестной реактивности праймеров был выполнен анализ при помощи прибора ABI 7500 Fast с использованием синтетических контрольных проб для мутаций в пределах каждой группы, разбавленных до концентрации 25%. Схема перекрестной реактивности была определена на основе значений порогового цикла (Ct), полученных при помощи программного обеспечения SDS. Результаты приведены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7. Результаты валидации перекрестной реактивности для ABI 7500 Fast

ПРАЙМ ЕР	Групп а 1	Групп а 2	Групп а 3	Групп а 4	Групп а 5	Групп а 6	Групп а 7	Групп а 8
Смесь 1								
Смесь 2								
Смесь 3								
Смесь 4								
Смесь 5								
Смесь 6								
Смесь 7								
Смесь 8								

15.9. Предел пустой пробы.

Это исследование было выполнено с целью оценки эксплуатационных характеристик Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS в отсутствие матрицы (контрольная проба без матрицы) или в отсутствие мутантной матрицы (отрицательная контрольная проба).

Контрольная проба без матрицы – оценка предела пустой пробы была выполнена с помощью разбавляющего вещества для выделения ДНК из комплекта фиксированных в формалине и залитых парафином тканей с ДНК QIAamp (элюирующий буфер EB), не содержащего ДНК. Данные для этого исследования были получены на основании исследования предела обнаружения, описанного в пункте 14.1. В каждом прогоне для реакции использовались дублированные лунки с контрольными пробами без матрицы. Реакция была проведена 6 раз с использованием двух отдельных партий Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, в результате чего на реакцию использовалось по 24 отдельных лунок с контрольными пробами без матрицы (итого 192 реакций в 8 реакциях). В результате испытания 0/24 копий были определены как «Положительные» в любой из 8 реакций в каждой партии реагентов.

Отрицательная контрольная проба – в настоящем исследовании использовались пять образцов опухолевых тканей CRC, которые были испытаны на немутантность по отношению к любым RAS-мутациям, выявляемым посредством Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS. Использовались две партии реагентов, и каждый образец (20 нг на реакцию) был испытан дважды с использованием каждой партии. Все образцы продемонстрировали корректный результат – сообщение «RAS-мутация не выявлена».

15.10. Устойчивость к температурным колебаниям.

Устойчивость к температурным колебаниям Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS была обоснована для реакций, направленных на обнаружение мутаций в кодонах 12 и 13 KRAS. Шесть (6) мутантов кодона 12 (различные варианты), один (1) вариант кодона 13 и один (1) фиксированный в формалине и залитый парафином препарат опухолевой ткани CRC были испытаны в двух экземплярах с использованием температурных изменений в протоколе циклов для анализа: $\pm 1^{\circ}\text{C}$ на этапе денатурации или $\pm 1^{\circ}\text{C}$ на этапе отжига / расширения. Все реакции с положительными и отрицательными контрольными пробами продемонстрировали корректные результаты. Все образцы (7 положительных и 1 отрицательный) показали сообщения «Мутация в экзоне 2 KRAS ПОЛОЖИТЕЛЬНО» и «Мутация RAS НЕ выявлена» соответственно. Средние значения порогового цикла (Ct) мишени для положительных образцов находились в пределах приемлемого диапазона при сопоставлении со средними значениями порогового цикла (Ct) мишени, полученными со стандартными параметрами циклов. Средние значения порогового цикла (Ct) внутренней

контрольной пробы для всех образцов находились в пределах приемлемого диапазона при сопоставлении со средними значениями порогового цикла (Ct) внутренней контрольной пробы тех же образцов, полученными со стандартными параметрами циклов. Полученные данные указывают на то, что комплект для анализа мутаций RAS может выдерживать небольшие температурные колебания без искажения результатов теста.

15.11. Диагностическая чувствительность и специфичность

Это основано на исследовании точности, проведенном с 276 клиническими образцами CRC.

Чувствительность: 126 RAS-положительных из 126 подтвержденных положительных клинических образцов = 100% (ДИ: 97,1-100%).

Специфичность: 150 RAS-отрицательных из 150 подтвержденных отрицательных клинических образцов = 100% (ДИ: 97,5-100%).

Ниже приведены особенности расчета.

	RAS-RT50	Ложно пол	Ложно отриц
поз	126	0	0
отриц	150	0	0
Всего	276		

Позитивный		CI%
A1	255.8416	
A2	3.764768	
A3	259.6832	
SeLL	0.970709	97.1%
SeHL	0.999704	100.0%

Отрицательный		CI%
A1	303.8416	
A2	3.764768	
A3	307.6832	
SpLL	0.97527857	97.5%
SpHL	0.99975029	100.0%

Чувствительность [%]	95%CI (0.97-100% 1)
----------------------	---------------------

Специфичность [%]	95%CI (0.98-100% 1)
-------------------	---------------------

16. Описание принадлежностей, медицинских изделий или изделий, не являющихся медицинскими, но предусмотренных для использования в комбинации с заявленным медицинским изделием.

16.1. Реагенты.

Данный комплект не содержит реагентов для выделения геномной ДНК из образцов опухолевой ткани. Выделить геномную ДНК из замороженных или фиксированных в формалине и залитых парафином образцов опухолевой ткани можно при помощи имеющихся в продаже комплектов (Например, Набор реагентов для выделения геномной ДНК человека из фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей (ДНК-Ткань-Ф) по ТУ 21.20.23-009-97638376-2016).

Для проведения анализа используется чистая линия ДНК, которая готовится до проведения исследования. Подготовленный образец не содержит примесей и интерферирующих веществ (раствор

депарафинизации, парафиновый воск, ксилол, этанол, протеиназа К и промывочные растворы некротическая ткань, гемоглобин), которые бы искажали результаты исследования.

16.2. Оборудование.

Для проведения анализа требуется следующее оборудование:

1. Прибор для проведения ПЦР в режиме реального времени:

- StepOne, StepOne Plus; ABI 7500 Fast;
- Rotor-Gene Q, 3000, 6000;
- Bio-Rad CFX96.

2. Настольная центрифуга для микроцентрифужных пробирок на 0,2 мл и 2,0 мл.

3. Вортекс.

4. 96-луночные ПЦР-планшеты (совместимые планшеты см. в эксплуатационном руководстве к прибору для проведения ПЦР).

5. Пипетки переменного объема.

6. Оптическая изоляционная пленка для ПЦР-планшетов.

7. Стерильные наконечники для пипеток с фильтрами.

8. Микроцентрифужные пробирки на 0,2 мл и 2,0 мл.

9. Одноразовые неопудренные перчатки.

17. Перечень и описание материалов медицинского изделия, вступающих в непосредственный или опосредованный контакт с организмом пациента.

Не применимо для данного медицинского изделия. Материалы медицинского изделия не вступают в непосредственный или опосредованный контакт с организмом пациента (телом человека).

18. Данные о маркировке медицинского изделия.

18.1. Маркировка медицинского изделия.

Рисунок 1. Маркировка внешней упаковки медицинского изделия.

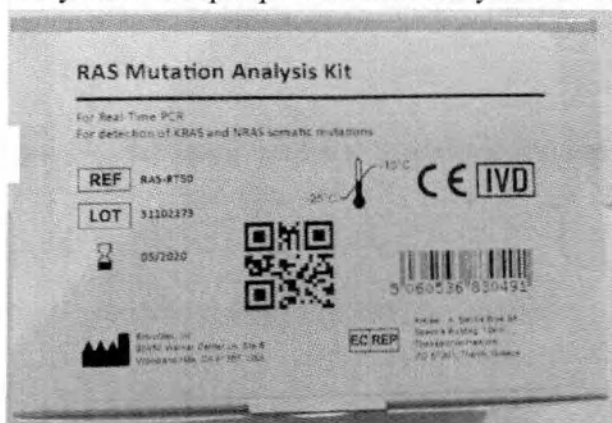


Рисунок 2. Маркировка Реакционной смеси для обнаружения мутаций (2X).

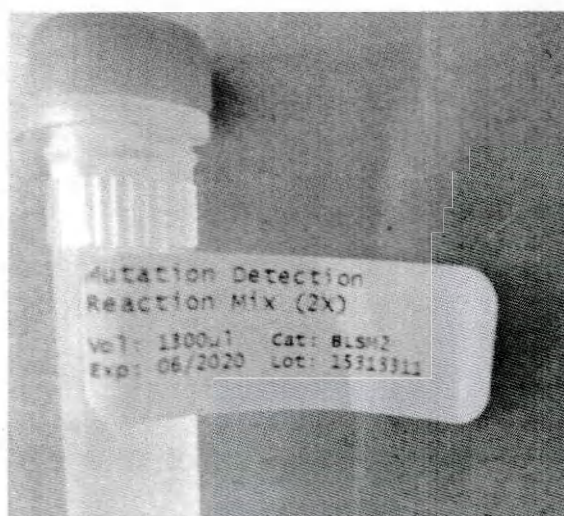


Рисунок 3. Маркировка Смеси праймера RAS (1-8).

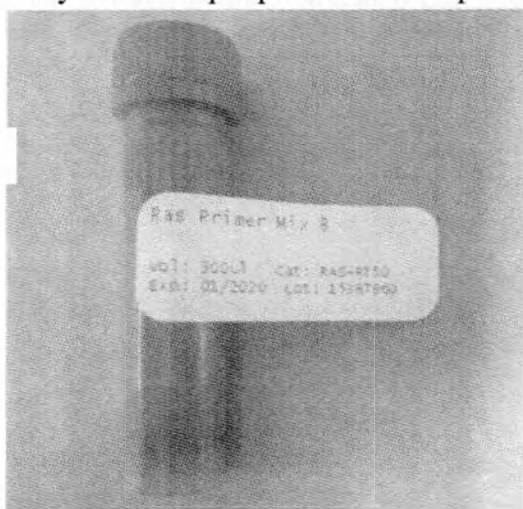


Рисунок 4. Маркировка Смеси для положительной контрольной пробы RAS.

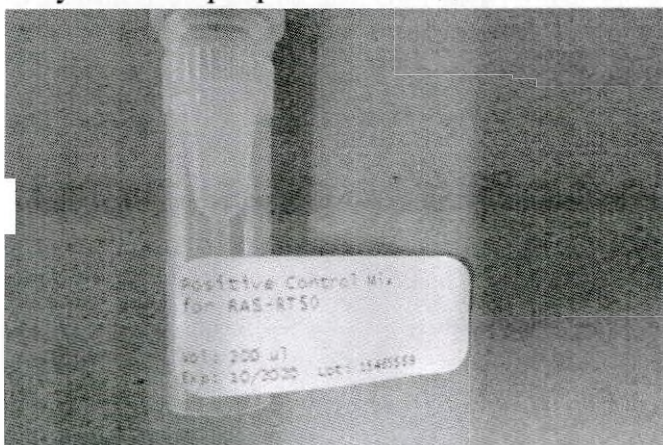
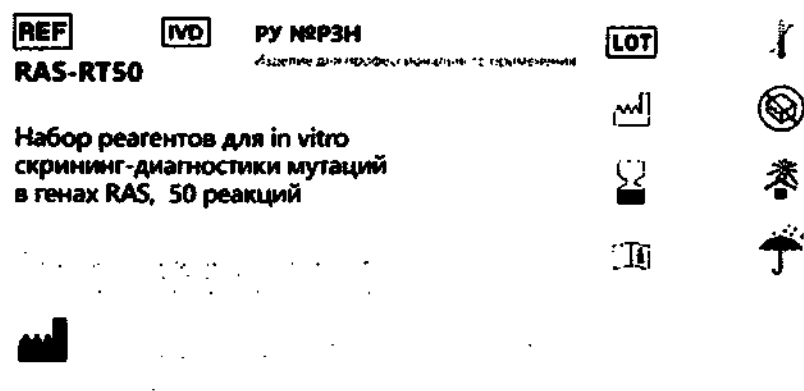


Рисунок 6. Макет маркировки для Российской Федерации.



18.2. Сведения о маркировке медицинского изделия.

На внешнюю (вторичную) упаковку нанесена следующая информация:

- логотип, наименование и адрес производителя;
- наименование изделия;
- номер партии;
- номер по каталогу;
- срок годности;
- условия хранения;
- символ «Медицинское изделие для диагностики in vitro»;
- CE маркировка;
- символ «Обратитесь к инструкции по применению»;
- штрих-код продукции (bar code);
- информация об уполномоченном представителе в Европейском сообществе.

На маркировке упаковки Реакционной смеси для обнаружения мутаций (2X) нанесена следующая информация:

- наименование медицинского изделия;
- номер партии;
- объем;
- срок годности;
- каталожный номер.

На маркировке упаковки Смеси праймера RAS (1-8) нанесена следующая информация:

- объем
- наименование медицинского изделия;
- номер партии
- каталожный номер

На маркировке упаковки Смеси для положительной контрольной пробы RAS:

- объем
- наименование медицинского изделия;
- номер партии

18.3. Символы на маркировке медицинского изделия.

Маркировка изделия может содержать следующие символы:

Символ	Определение
	Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Изготовитель
	Номер по каталогу
	Код партии
	Знак CE
	Обратитесь к инструкции по применению
2010-01-01	Формат даты (год-месяц-день)
	Использовать до
	Температурный диапазон
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе

19. Перечень рисков, идентифицированных в процессе анализа риска, и описание способов управления этими рисками в целях снижения их до допустимого уровня.

Подробные сведения об управлении рисками применения Набора реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS приведены в Приложении 1.

Меры по снижению риска минимизировали все известные и прогнозируемые риски и нежелательные явления до приемлемого уровня (незначительная или допустимая остаточная оценка для каждого риска).

Общий остаточный риск был сочтен приемлемым Комиссией по анализу рисков с учетом оцененных потенциальных преимуществ для пациента и/или пользователя от ожидаемых и проверенных характеристик устройства при нормальных условиях использования.

20. Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения.

В составе медицинского изделия имеются продукты животного происхождения:

- ДНК полимераза;
- 4мкМ раствор dNTP;
- олигонуклеотиды;

На выше перечисленные изделия имеются сертификаты безопасности.

21.Информация о лекарственных препаратах и (или) фармацевтических субстанциях входящих в состав медицинского изделия.

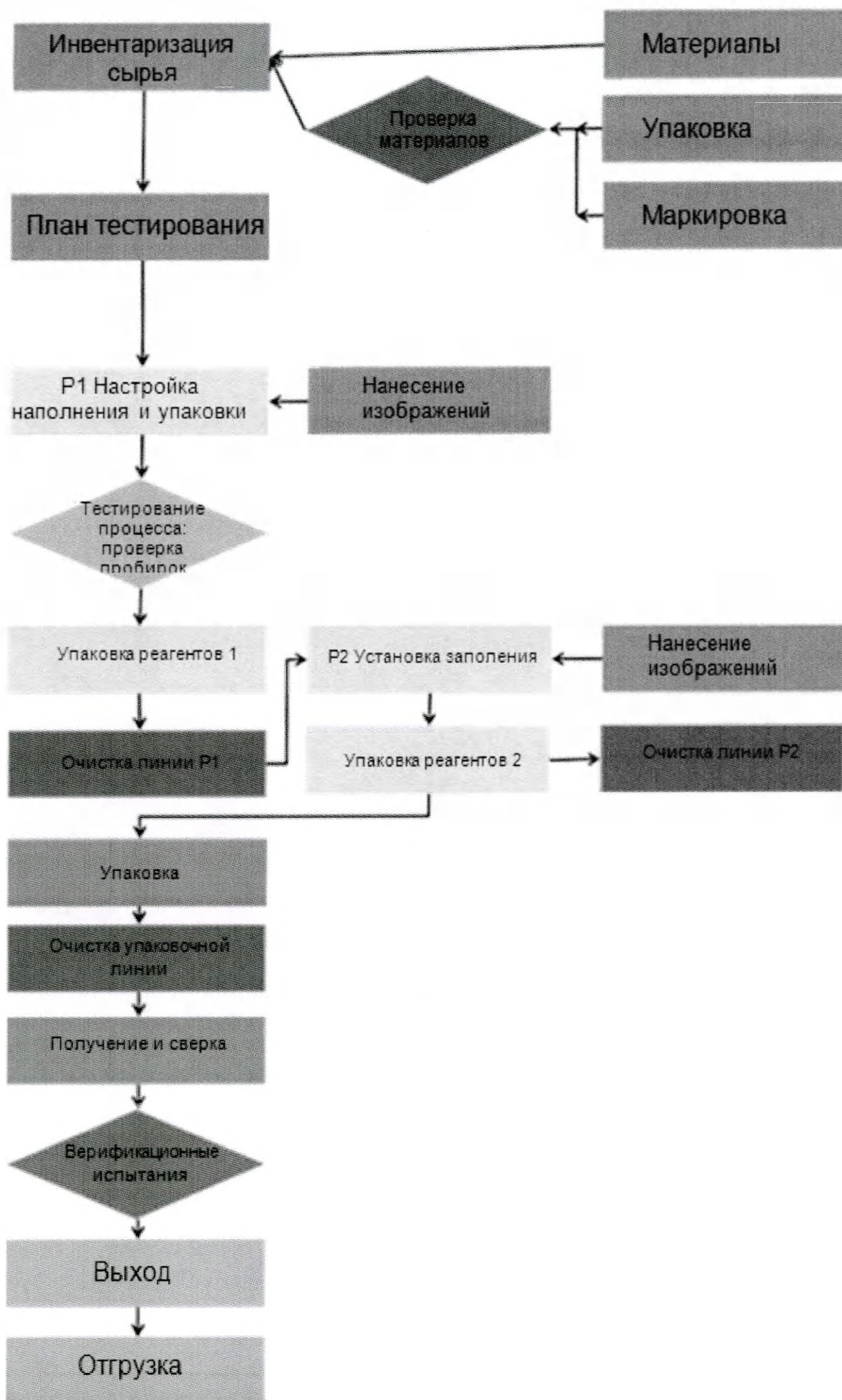
Не применимо. В состав Набора реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS не входят лекарственные препараты и фармацевтические субстанции.

22.Описание стерилизации.

Не применимо. Набор реагентов для in vitro скрининг-диагностики мутаций в генах RAS поставляется нестерильным и не подлежит стерилизации перед применением.

23.Информация об основных стадиях проектирования медицинского изделия и производственных процессах.

Схема производства медицинского изделия:



24. Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия.

Не применимо. Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS является изделием однократного применения и не подлежит обслуживанию и ремонту.

25. Требования к транспортированию и хранению.

Транспортировка данного продукта осуществляется в контейнерах с хладоэлементами. Содержимое контейнера сразу же после получения поместить в необмерзающий низкотемпературный холодильник с температурой от -25°C до -15°C.

Пробирки со смесями праймеров/проб можно хранить при температуре от 4° до 8°C после размораживания.

Размораживать одну пробирку реакционной смеси за один раз. После размораживания хранить при температуре от 4° C до 8° C в течение 3 недель. Если реакционную смесь не планируется полностью потребить в течение 3 недель, могут быть изготовлены аликвоты в соответствующем количестве после первичного размораживания, их надлежит хранить в замороженном виде при температуре от -25° C до -15° C. Избегать повторных циклов заморозания-оттаивания (3 или более), поскольку это приводит к снижению эффективности фермента.

- Хранить все невскрытые компоненты в оригинальной упаковке.
- На протяжении всего срока хранения содержать смеси праймеров и зондов в защищенном от света месте во избежание фотообесцвечивания флуоресцентных красителей.
- Перед вскрытием выполнить центрифугирование пробирок.
- Даты истечения срока годности для всех компонентов указаны на этикетках соответствующих пробирок. Данный продукт сохраняет свои исходные эксплуатационные характеристики вплоть до указанной даты. Соответствие эксплуатационных характеристик исходным после даты истечения срока годности не гарантируется

Хранение и транспортировка компонентов данного продукта в условиях, не соответствующих вышеприведенным, может повлиять на выполнение этого анализа и оказать негативное воздействие на его результаты.

26. Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия.

Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS следует утилизировать как потенциально опасные отходы в соответствии с требованиями законодательства об охране окружающей среды или иного законодательства соответствующей страны. Для обеспечения соответствия рекомендуется обратиться в местные государственные организации и/или аккредитованные компании по утилизации отходов для получения информации.

При обращении на территории Российской Федерации:

Использованные и не использованные Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, а также расходные материалы и образцы опухолевой ткани утилизируются как отходы класса Б (эпидемически опасные), в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

После истечения срока годности картонная коробка и инструкция по применению утилизируются как отходы класса А (эпидемически безопасные), в соответствии с СанПин 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

27. Данные о стабильности медицинского изделия.

Настоящий продукт и его компоненты сохраняют свои эксплуатационные характеристики вплоть до даты истечения срока годности, указанной на этикетках соответствующих пробирок, при условии надлежащего соблюдения условий хранения и транспортировки, указанных в пункте 25 (Требования к транспортированию и хранению).

Отчеты о стабильности Набора реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS приведены в Приложении 2.

28. Срок годности.

Срок годности медицинского изделия при хранении в необмерзающем низкотемпературном холодильнике с температурой от -25°C до -15°C составляет 12 месяцев.

Смесь праймеров и зондов RAS после размораживания может храниться до 3 недель при температуре от +4 до +8°C.

Реакционная смесь для обнаружения мутаций после размораживания может храниться до 3 недель при температуре от +4 до +8°C.

Смесь положительной контрольной пробы после размораживания может храниться до 3 недель при температуре от +4 до +8°C.

Даты истечения срока годности для всех компонентов указаны на этикетках соответствующих пробирок. Данный продукт сохраняет свои исходные эксплуатационные характеристики вплоть до указанной даты. Соответствие эксплуатационных характеристик исходным, после даты истечения срока годности, не гарантируется.

29. Перечень применяемых национальных и международных стандартов с целью обеспечения безопасности, эффективности и качества МИ.

Стандарт	Наименование
EN ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
EN 980	Символы для использования при маркировке медицинских изделий
EN 13612	Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики <i>in vitro</i>
EN 13640	Исследование стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i>
EN 13641	Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики <i>in vitro</i>
EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN ISO 15223 - 1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
EN ISO 18113-1	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2	Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Информация, предоставляемая

	изготовителем(маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения
EN ISO 23640	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
EN 62366	Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
IEC 62366-1	Медицинские изделия - Часть 1. Применение проектирования эксплуатационной пригодности для техники медицинских изделий

30. Гарантии производителя.

30.1. Условия гарантии.

Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. гарантирует, что ее продукция не содержит дефектов материалов и производственного брака и соответствует техническим условиям Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. на момент отгрузки. Если какая-либо продукция не соответствует техническим условиям или какой-либо производственный брак либо дефекты материалов были обнаружены в течение 30 дней с даты отгрузки, то, при условии проверки со стороны Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. и на основании письменного уведомления со стороны клиента, в качестве максимального размера ответственности компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. и исключительной меры возмещения для клиента, выполняется ремонт либо замена дефектной продукции по единоличному усмотрению компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк.

30.2. Ограничение по гарантии.

Настоящая гарантия не распространяется на какие бы то ни было повреждения продукции, вызванные неправильным использованием, некорректным выбором места проведения работ или обусловленные действиями со стороны клиента или любых других лиц, если эти действия противоречат предлагаемым инструкциям или расчетным параметрам для продукции. Настоящая гарантия не распространяется на повреждения или дефекты, понесенные в ходе ремонта или перемещения продукции, если эти операции производились кем бы то ни было, кроме официального представителя компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк.. Более того, данная продукция предназначена для проведения реакций с заданной аналитической чувствительностью при условии, что матричная ДНК не фрагментирована в значительной мере и не содержит материалов, которые могли бы замедлить реакцию амплификации. Настоящая гарантия не распространяется на какие бы то ни было повреждения, полученные в результате несчастных случаев, вандализма, пожара, наводнений и прочих воздействий окружающей среды, равно как и любых других форс-мажорных обстоятельств. Гарантия также не распространяется на изделия, поставляемые сторонними производителями, такие как компьютеры и соответствующее программное обеспечение. По вопросам действия гарантии обращайтесь в службу по работе с клиентами компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк..

НАСТОЯЩАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕЩАЕТ СОБОЙ ЛЮБЫЕ ИНЫЕ ЯВНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ ГАРАНТИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ТОВАРНОГО СОСТОЯНИЯ ИЛИ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ; ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ, ПРОИСТЕКАЮЩУЮ ИЗ ВЕДЕНИЯ ДЕЛОВЫХ ОТНОШЕНИЙ, ВЫПОЛНЕНИЯ ОБЯЗАТЕЛЬСТВ ИЛИ ОБЫЧАЕВ ДЕЛОВОГО ОБОРОТА; ИЛИ ЛЮБУЮ ИНУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ НЕНАРУШЕНИЯ ПАТЕНТНЫХ ПРАВ. КОМПАНИЯ "ЭНТРОГЕН" НИ ПРИ КАКИХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ЛЮБЫЕ УБЫТКИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРЯМЫЕ, КОСВЕННЫЕ, ПОБОЧНЫЕ, ОСОБЫЕ ИЛИ ПОСЛЕДУЮЩИЕ УБЫТКИ (ВКЛЮЧАЯ ПОТЕРЮ ПРИБЫЛИ, СНИЖЕНИЕ ДОХОДА ИЛИ УПУЩЕННЫЕ СДЕЛКИ), ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОДУКЦИИ ИЛИ КАКИМ-ЛИБО ИНЫМ ОБРАЗОМ К НЕЙ ОТНОСЯЩИЕСЯ.

30.3. Интеллектуальная собственность.

Данная продукция создана на основе интеллектуальной собственности, представляющей ценность, и производственных секретов, выработанных компанией Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк.. Она предоставляется организации-покупателю (клиенту) исключительно в целях проведения молекулярных диагностических испытаний для выявления целевых мутаций посредством технологии Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. и методов, перечисленных и описанных в Инструкции по применению. Компания "ЭнтроГен" прямо запрещает использовать данную продукцию или любые ее

компоненты какими-либо иными способами, кроме описанных в Инструкции по применению. Открывая контейнер с продукцией, клиент соглашается не осуществлять обратное проектирование любых предоставленных компонентов продукции Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк., включая праймеры и зонды, а также не подвергать компоненты продукции Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. или продукты, полученные с их помощью, каким бы то ни было анализам с целью создания подобной технологии вне зависимости от ее целевого использования. Клиент также соглашается не перепродавать данную продукцию или любые ее компоненты третьим сторонам, если только он не получит на это письменное разрешение от компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк.. Клиент обязуется соблюдать конфиденциальность информации, содержащейся в Инструкции по применению, а также обращаться с ней, как с коммерческой тайной компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк.. Если клиент не соглашается с вышеописанными условиями использования, он должен вернуть неиспользованную продукцию компании Entrogen, Inc., USA /ЭнтроГен Инк. с получением полного возмещения ее стоимости.

Никакие права на процесс 5'-нуклеазного анализа не передаются приобретателю в ходе покупки данной продукции прямо, косвенно или в силу лишения права возражения. Для выполнения определенных этапов данного анализа могут потребоваться дополнительные лицензии и / или разрешения. Запрос на получение таких лицензий от патентодержателя является предметом ответственности покупателя / конечного пользователя продукции.

31. Рекламации.

По всем вопросам, касающимся эксплуатации, качества изделия и др., на территории Российской Федерации следует обращаться:

ООО «БиоВитрум»

199106, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., дом 68, лит. А.

Телефон: +7 (812) 305 0606

Email: cert@biovitrum.ru.

Приложение 1. Управление рисками.

Описание продукта.

Изделия марки «ЭнтроГен» используются для прогнозирования ответа на таргетную терапию или сопротивляемость ей при метастатических колоректальных опухолях. В настоящем документе приведено описание анализа рисков и мер по их управлению, реализованных с целью устранения потенциального ущерба для пациента. Поскольку все изделия «ЭнтроГен» относятся к одной категории изделий, содержание настоящего документа применимо ко всей продукции указанной марки. При наличии любых изделий, не охватываемых настоящим документом, для них создается отдельный файл по управлению рисками, куда должны быть включены любые потенциальные риски, не освещенные в рамках настоящего документа.

Оценка рисков.

Рассматриваемые диагностические изделия не могут нанести прямого ущерба пациенту, поскольку их использование ограничено тканями, уже извлеченными из организма пациента для диагностики заболевания. Несмотря на это, получение некорректного результата в ходе использования данного комплекта может косвенно привести к причинению ущерба пациенту, поскольку выбор методов лечения частично основывается на этих результатах. Риск для пациента может быть весьма серьезным, поскольку применение неподходящей терапии способно привести к развитию болезни, за счет чего успешное лечение при помощи других, более подходящих лекарственных средств, может стать затруднительным, что в конечном итоге приведет к смерти пациента.

В таблице ниже описаны различные риски, связанные с использованием рассматриваемых изделий, их потенциальная степень серьезности, вероятность проявления, а также меры, принятые компанией «ЭнтроГен» для их минимизации.

Риск	Степень серьезности	Вероятность	Меры по управлению рисками
Ложноположительный результат, обусловленный перекрестной реактивностью (отказ изделия)	Существенная	Низкая	Все прогоны испытаний в ходе разработки пробы, включая каждый компонент в отдельности и в сочетании с остальной частью изделия, должны включать в себя отрицательную контрольную пробу. Как правило, она представлена образцом геномной ДНК, полученной от здорового пациента. В распоряжении компании «ЭнтроГен» находится несколько сотен образцов ДНК, выделенных из образцов крови здоровых доноров. Для определения частоты получения ложноположительных результатов необходимо провести испытания нескольких отрицательных контрольных проб вместе с окончательной версией изделия на валидационном этапе его разработки.
Ложноположительный результат, обусловленный загрязнением (производственный процесс)	Незначительная	Низкая	Вероятность загрязнения отдельных компонентов или комплектов в сборе необходимо минимизировать путем надлежащей эксплуатации чистого помещения и производственного оборудования. Поскольку комплекты выпускаются партиями, загрязнения следует выявлять в ходе серийных испытаний. Если в партии было обнаружено загрязнение, она не проходит контроль качества и ее выпуск отменяется. Загрязнение также может произойти в ходе аликвотирования отдельных пробирок. Маловероятно, что серийные испытания позволят выявить такие загрязнения, поэтому существует возможность

			получения клиентом загрязненного изделия, которое будет выдавать ложноположительный результат. Однако, использование загрязненного реагента приведет к получению положительного сигнала в отрицательной контрольной пробе, которая прилагается к изделию, что в свою очередь приведет к сбою испытательного прогона и послужит указанием для повторного проведения испытания.
Ложноположительный результат, обусловленный загрязнением (ошибка со стороны пользователя)	Существенная	Неизвестно	Этот риск поддается управлению в наименьшей степени, поскольку проявляется на территории клиента. Загрязнение может быть выявлено или не выявлено в зависимости от того, на каком этапе оно происходит. Перекрестная контаминация проявляется, когда происходит загрязнение отдельного отрицательного образца образцом положительным в ходе подготовки реакции. Этот вариант имеет наиболее негативные последствия, поскольку ложноположительный результат нельзя будет легко выявить без повторного испытания образца. Загрязнение реагентов также приводит к ложноположительному результату, однако, в этом случае его гораздо проще выявить. Работа с комплектом должна требовать использования контрольной пробы без матрицы, где вместо матрицы ДНК содержится вода. Любые сигналы, возникающие в пределах этой контрольной пробы, будут вызывать сбой всего испытательного прогона.
Ложноположительный результат, обусловленный неправильным использованием пороговых значений (ошибка со стороны пользователя)	Существенная	Неизвестно	Установка порогового значения порогового цикла на слишком малую величину приведет к ложноположительному результату. Однако использование известной отрицательной контрольной пробы практически полностью устранил этот риск. В комплект должна быть включена отрицательная контрольная проба, которая позволит пользователю задать корректное пороговое значение, либо в инструкции по использованию комплекта должно содержаться требование / рекомендация по использованию отрицательной контрольной пробы.
Ложноотрицательный результат, обусловленный отказом изделия	Незначительная	Низкая	Каждый комплект должен содержать положительную контрольную пробу (плазмидные контрольные пробы), которая должна использоваться в каждом испытательном прогоне. Сбой положительных контрольных проб по причине отказа реагентов или любых их компонентов приведет к сбою прогона и необходимости его повторного проведения.
Ложноотрицательный результат,	Существенная	Низкая	Этот риск в определенной мере не подлежит контролю со стороны компании

обусловленный подготовкой образцов (ошибка со стороны пользователя)			«ЭнтроГен», однако различные способы изоляции ДНК могут приводить к немного разным результатам для рассматриваемого комплекта. В инструкции по использованию должен содержаться перечень методов изоляции ДНК, которые лучше всего подходят для работы с данным комплектом, и которые необходимо использовать в ходе валидации изделия.
Ложноотрицательный результат, обусловленный присутствием ингибиторов в образце	Незначительная	Средняя	Каждая реакция должна содержать внутреннюю контрольную пробу, которая одинаково чувствительна к ингибиторам, присутствующим в образцах. Такая ситуация может часто встречаться, если подготовка образцов не выполняется корректным образом. Тем не менее, эта внутренняя контрольная проба будет демонстрировать высокое значение порогового цикла, что должно указать пользователю на наличие ложноотрицательного результата.
Ложноотрицательный результат, обусловленный деградацией и / или фрагментацией пробы	Незначительная	Средняя	Деградация / фрагментация ДНК должна приводить к получению высокого значения порогового цикла для внутренней контрольной пробы, что должно указывать пользователю на наличие ложноотрицательного результата. В инструкции по использованию должны быть описаны меры, необходимые для частичного устранения этой проблемы.
Ложноотрицательный результат, обусловленный чувствительностью	Существенная	Низкая	Образцы опухолевой ткани в высокой степени разнородны. Поскольку содержание опухолевых клеток в некоторых образцах может быть очень низким, рассматриваемый набор реактивов должен обладать высокой чувствительностью. Различные концентрации мутантной ДНК на фоне немутантной ДНК должны подвергаться проверкам в ходе разработки и валидации продукта для определения его предела обнаружения.
Ложноотрицательный результат, обусловленный различиями между образцами	Существенная	Низкая	Определенные полиморфизмы в областях связывания праймера/зонда могут вызывать сбои реакции, которые в свою очередь приводят к ложноположительному результату. На протяжении фазы разработки каждого праймера/зонда необходимо учитывать все известные полиморфизмы и избегать их. В некоторых случаях могут наблюдаться редкие неизвестные/незарегистрированные полиморфизмы, которых нельзя избежать. Это приведет к ложноотрицательному результату, который нельзя будет легко распознать, если только клиент не использует другой метод (с применением другого комплекта праймера/зонда) для оценки статуса мутации.
Ложноотрицательный результат, обусловленный неправильным использованием	Существенная	Неизвестно	Ложноотрицательный результат будет получен от положительного образца, если пороговое значение порогового цикла слишком велико. В инструкции по использованию должно быть ясно указано,

пороговых значений (ошибка со стороны пользователя)			каким образом следует задавать пороговое значение с использованием смеси с положительными контрольными пробами. Некорректно заданное пороговое значение также приведет к тому, что значения порогового цикла для положительных контрольных проб будут слишком велики, что может привести к сбою испытательного прогона в том случае, если клиент использует электронную таблицу / макрос для определения валидности прогона испытания. Несмотря на то, что управление данным риском целиком и полностью осуществляется пользователем, в инструкции по использованию должно быть ясно показано, каким образом осуществляется корректная установка порогового значения.
Ложноотрицательный результат, обусловленный неправильной подготовкой реакции (ошибка со стороны пользователя)	Незначительная	Низкая	Реагенты необходимо использовать в количествах, установленных в инструкции по использованию. Если конечный пользователь не соблюдает установленные количества, реакции будут давать некорректный результат. Каждая смесь праймера/зонда должна содержать внутреннюю контрольную пробу, которая подвергается амплификации и выявляется во всех реакциях, за исключением контрольной пробы без матрицы. Таким образом, если реакция не подготовлена корректным образом (т.е. выбраны некорректные количества реагентов), сигналы от внутренней контрольной пробы будут проходить за пределами нормального диапазона, что в свою очередь приведет к сбою испытательного прогона.
Отказ изделия, обусловленный нарушением условий хранения	Незначительная	Средняя	Реагенты чувствительны к температуре и свету, поэтому их следует хранить надлежащим образом. Хранение каждого компонента должно осуществляться в соответствии с инструкциями производителя. Необходимо соблюдать условия хранения комплектов во избежание деградации ферментов и смесей праймера/зонда. Надлежащие условия хранения должны быть указаны на этикетке изделия и в инструкции по использованию.
Отказ изделия, обусловленный деградацией компонентов	Незначительная	Средняя	Следует использовать только компоненты, полученные от утвержденных поставщиков. Если компонент нельзя приобрести у уже утвержденного поставщика, необходимо провести оценку новых поставщиков, предлагающих данный конкретный компонент. В случае деградации какого-либо компонента комплекта, изделие откажет. Например, если происходит деградация фермента или любого из компонентов реакционной смеси, весь тест в целом будет

			давать сбой, поскольку для всех реакций используется одна и та же реакционная смесь. Если происходит деградация отдельного компонента или компонентов определенного набора смесей праймера/зонда, то реакция, в которой используются эти реагенты, будет давать сбой по крайней мере с положительной контрольной пробой. Если этот компонент предназначен для определения внутренней контрольной пробы, то внутренняя контрольная проба во всех реакциях будет давать сбой.
Отказ изделия, обусловленный некорректной настройкой прибора (ошибка со стороны пользователя)	Незначительная	Средняя	В инструкции по использованию должны быть приведены четкие указания по настройке прибора. Если пользователь не соблюдает эти указания и некорректно выполняет настройку прибора, то прогон испытания будет давать сбой.
Отказ изделия, обусловленный проблемами с прибором (ошибка со стороны пользователя)	Незначительная	Средний	Необходимо выполнять калибровку приборов для ПЦР в режиме реального времени под данный продукт для их корректной работы. Управление этим риском находится вне компетенции компании «ЭнтроГен». Однако, смеси с внутренней контрольной пробой и положительной контрольной пробой, которые должны содержаться в каждом комплекте, позволяют определять необходимость калибровки приборов. Как правило, смесь с положительной контрольной пробой даст сбой, если прибор не откалиброван или если комплекты фильтров, используемые в приборе, не были надлежащим образом настроены в ходе калибровки.

Ниже представлена таблица соответствия общим принципам (Раздел 6 ГОСТ Р 56894-2016/GHTF/SGINO63:2011)

№ IVDD	Требование/соблюдение	Применимость Да / нет	Стандарт	Раздел TF или н/п
A 1.	Изделия необходимо разрабатывать и производить таким способом, чтобы при их применении в надлежащих условиях и по назначению они не оказывали прямого или косвенного отрицательного влияния на клиническое состояние и безопасность пациентов, а также на безопасность и здоровье пользователей или других лиц (где применимо) или же безопасность имущества. Любые риски, которые могут быть связаны с их применением по назначению, должны быть приемлемыми с учетом пользы для пациента и соответствовать высокому уровню защиты здоровья и безопасности.	да	EN ISO 13485:2012 EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	Руководство по обеспечению качества компании Entrogen, Inc., USA План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация

2.	Решения, принимаемые производителем при разработке и производстве изделий, должны соответствовать принципам безопасности с учетом общеизвестного современного уровня развития технологии. При выборе наиболее приемлемых решений производитель должен применять следующие принципы в следующем порядке: - по возможности, устранять или снижать риски (т.е. обеспечивать безопасность на этапе разработки и производства), - по возможности, принимать адекватные меры защиты в отношении рисков, которые не могли быть исключены, - информирование пользователей об остаточных рисках при недостаточности принятых защитных мер.	Да	EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация
3.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы они были пригодны для целей, указанных в Статье 1 (2)(b), как указано производителем, с учетом общепризнанного уровня техники. Они должны иметь соответствующие функциональные характеристики, в частности (в надлежащих случаях), аналитической чувствительности, диагностической чувствительности, аналитической специфичности, диагностической специфичности, повторяемости, воспроизводимости, в том числе контроля известных соответствующих интерференций, а также пределов обнаружения, указанных производителем. Прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам и/или контрольным материалам, должна быть обеспечена с помощью имеющихся процедур эталонных измерений и/или имеющихся стандартных образцов более высокого порядка.	да да	EN ISO 13485:2012 EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 EN ISO 14971:2012	Руководство по обеспечению качества компании Entrogen, Inc., USA План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация
4.	За срок службы изделия, указанного производителем, в ходе которого изделие подвергается воздействиям, которые могут иметь место при обычных условиях эксплуатации, характеристики и рабочие параметры, перечисленные в разделах 1 и 3, не должны изменяться до такой степени, чтобы нежелательно повлиять на здоровье и	да	EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 BS EN 13640:2002, CLSI Стандарт EP2	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Стабильность

	безопасность пациентов или пользователя или, если применимо, других лиц. Если срок эксплуатации не указан, то же самое может быть применено к сроку эксплуатации изделия такого же типа, обоснованно ожидаемому с учетом предполагаемой цели и предполагаемого использования изделия.			
5.	Изделия необходимо разрабатывать, производить и упаковывать таким способом, чтобы их характеристики и рабочие параметры в ходе применения по назначению не ухудшались при транспортировке и хранении (температура, влажность и др.) с учетом требований инструкций и информации, предоставленных производителем.	да	EN ISO 14971:2012 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 BS EN 13640:2002, CLSI Стандарт EP25 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Проверка и валидация Стабильность Производство
1.	ПРОЕКТНЫЕ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ		ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация
1.1.	Химико-физические свойства Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечивалось наличие параметров и функциональных характеристик, указанных в Разделе А "Общие требования". Особое внимание следует уделить возможности ухудшения аналитических показателей из-за несовместимости используемых материалов и образцов (таких как биологические ткани, клетки, биологические жидкости и микроорганизмы), которые предполагается использовать с изделием с учетом его предусмотренного применения.	да		
1.2.	Изделия необходимо разрабатывать, производить и упаковывать таким способом, чтобы в максимальной степени уменьшить риск, связанный с протечкой, загрязнением и примесями на лиц, участвующих в транспортировке, хранении и эксплуатации изделий с учетом их назначения.	да	BSEN 13640:2002, CLSI Стандарт EP25 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98 EN ISO 14971:2012 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	План управления рисками Проверка и валидация Стабильность Производство
2.	Инфекционное и микробное заражение		ENISO 14971:2012	План управления рисками

2.1.	Изделия и процессы их производства должны быть спроектированы таким образом, чтобы устранять или максимально уменьшать возможные риски инфицирования пользователя или других лиц. Конструкция должна обеспечивать простоту обращения с изделием и, при необходимости, максимально снижать потенциальную опасность загрязнения и утечек при применении изделия, а в случае применения емкостей для образцов - риск загрязнения образца. Производственные процессы должны соответствовать этим целям.	да	CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 BS EN 13640:2002, CLSI Стандарт EP25	Проверка и валидация Стабильность
2.2.	В тех случаях, когда изделие содержит биологические вещества, риски заражения должны быть максимально уменьшены путем выбора соответствующих доноров и соответствующих веществ и использования соответствующих, проверенных процедур инактивации, консервации, испытаний и контроля.	Нет	Н/П	Н/П
2.3.	Изделия, на которых имеется маркировка "СТЕРИЛЬНО" или маркировка, указывающая на специальный микробиологический статус, должны быть сконструированы, изготовлены и упакованы в соответствующую упаковку в соответствии с процедурами, приемлемыми для обеспечения сохранения надлежащего микробиологического состояния изделия, указанного на маркировке при размещении на рынке в соответствии с условиями хранения и транспортировки, указанными производителем, до момента вскрытия или повреждения защитной упаковки.	Нет	Н/П	Н/П
С о б л ю д е н и е т р е б о в а н и я : изделие не маркируется, как «стерильное» и не требует специального микробиологического статуса.				
2.4.	Изделия, на которых имеется маркировка "СТЕРИЛЬНО" или маркировка, указывающая на специальный микробиологический статус, должны обрабатываться соответствующим проверенным методом.	Нет	Н/П	Н/П

	Соблюдение требования: изделие не маркируется, как «стерильное» и не требует специального микробиологического статуса.			
2.5.	Системы упаковки для изделий, отличных от указанных в разделе 2.3, должны сохранять продукцию таким образом, чтобы исключить ее порчу и обеспечить степень чистоты, указанную производителем, и, если изделия должны быть стерилизованы перед их применением, обеспечивать максимальное уменьшение риска микробного загрязнения. Необходимо предпринять меры по максимальному уменьшению потенциального микробного загрязнения при выборе и использовании сырья, а также при производстве, хранении и распространении изделий, если их характеристики могут ухудшаться из-за такого загрязнения.	Да	EN ISO 14971:2012 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 EN ISO 13485:2012 EN ISO 14971:2012 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	План управления рисками Проверка и валидация Руководство по обеспечению качества компании Illumina План управления рисками Проверка и валидация
2.6.	Изделия, предназначенные для стерилизации, должны быть произведены в надлежащих контролируемых условиях (например, в контролируемых условиях окружающей среды).	Нет	Н/П	Н/П
Соблюдение требования: изделие не является стерильным.				
2.7.	Системы упаковки для нестерильных изделий должны сохранять продукцию таким образом, чтобы исключить ее порчу и обеспечить степень чистоты, указанную производителем, и, если изделия должны быть стерилизованы перед их применением, обеспечивать максимальное уменьшение риска микробного загрязнения продукции. Системы упаковки должны быть приемлемыми для использования с учетом применяемого метода стерилизации, указанного производителем.	Да	EN ISO 14971: 2012 EN ISO 23640:2015 BSEN 13640:2002, CLSI Стандарт EP25	План управления рисками Проверка и валидация Стабильность
3.	Производственные и экологические параметры			
3.1.	Если изделие предназначено для использования в комбинации с другими устройствами или оборудованием, то вся эта комбинация, включая систему соединений должна быть безопасной и не должна ухудшать указанных функциональных характеристик изделия.	да	EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 ISTA 3A, ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Маркировка

	Любые ограничения по применению должны быть указаны на маркировке и/или в инструкциях по применению.			
3.2.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы максимально снизить риски, связанные с их применением при использовании этих изделий в сочетании с материалами, веществами и газами, с которыми они могут вступать в контакт при нормальных условиях эксплуатации	да	ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EPI2-A2, CLSI Стандарт EPI7-A2 ISTA 3A. ISTA 7D. ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство
3.3.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы устранить или максимально уменьшить: - риски получения травм, связанные с их физическими свойствами (в частности, с объемом, давлением, габаритами и, если применимо, эргономикой), - риски, связанные с обоснованно прогнозируемыми внешними воздействиями, такими как магнитные поля, внешнее воздействие электрического поля, электростатический разряд, давление, влажность, температура или изменение или повышение давления, или ускорение или случайное проникновение посторонних веществ в изделие. - Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечивался надлежащий уровень защищенности от электромагнитных помех, позволяющий эксплуатировать их в соответствии с целевым назначением.	Да	ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EPI2-A2, CLSI Стандарт EPI7-A2 ISTA 3A. ISTA 7D. ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство
3.4.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы максимально снизить потенциальный риск возгорания или взрыва при нормальных условиях эксплуатации и при условиях единичной неисправности. Особое внимание следует уделить изделиям, предусмотренное применение которых предполагает воздействие на них или их использование совместно с легковоспламеняющимися,	Да	ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EPI2-A2, CLSI Стандарт EPI7-A2 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство

	взрывоопасными или огнеопасными веществами.			
3.5.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечивать удобство управления процессом безопасной утилизации отходов.	Да	ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EPI7-A2 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство
3.6.	Шкала измерения, контроля или отображения (включая изменение цвета и другие визуальные индикаторы) должна быть спроектирована и изготовлена в соответствии с эргономическим принципами с учетом предполагаемого назначения изделия.	да	ENISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EPI7-A2 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство
4.	Изделия, являющиеся приборами или устройствами с измерительной функцией			
4.1.	Изделия, являющиеся приборами или устройствами с первичной аналитической измерительной функцией, должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечивать надлежащую стабильность и точность измерений в рамках соответствующих пределов точности с учетом предусмотренного применения изделия, а также имеющихся в наличии процедур эталонных измерений и стандартных образцов. Пределы точности должны быть указаны изготовителем.	нет	Н/П	Н/П
4.2.	Если значения выражаются численно, то они должны быть выражены в официальных единицах измерений, соответствующих положениям Директивы Совета ЕС № 80/181/ЕЕС от 20 декабря 1979 года "О сближении законодательств стран-членов, касающихся единиц измерений" (1).	нет	Н/П	Н/П
5.	Защита от излучения	нет	Н/П	Н/П
5.1.	Изделия должны быть спроектированы, изготовлены и упакованы таким образом, чтобы минимизировать степень воздействия			

	испускаемого излучения на пользователей и других лиц.			
5.2.	Если изделия предназначены для испускания потенциально опасного видимого и/или невидимого излучения, то они должны быть в максимально возможной степени - спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечить контроль и/или регулировку характеристик и количества испускаемого излучения, - оснащены или оборудованы средствами визуального отображения предупреждений и/или звукового оповещения об опасном излучении.	нет	Н/П	Н/П
5.3.	Инструкции по эксплуатации для изделий, испускающих излучение, должны содержать подробную информацию о характере этого излучения, средствах индивидуальной защиты пользователя и способах предотвращения опасности и устранения рисков, связанных с установкой изделия.	нет	Н/П	Н/П
6.	Требования к медицинским изделиям, подключенным к источнику энергии или оборудованных источником энергии.	нет	Н/П	Н/П
6.1.	Изделия, оснащенные электронными программируемыми системами, в том числе программным обеспечением, должны быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать повторяемость, надежность и эффективность этих систем в соответствии с их предусмотренным применением.			
6.2.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы минимизировать потенциальный риск создания электромагнитных возмущений, которые могут нарушать работу других устройств или оборудования при обычных условиях окружающей среды.	нет	Н/П	Н/П
6.3.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы избежать, насколько это возможно, риска случайного поражения электрическим	нет	Н/П	Н/П

	током при нормальных условиях эксплуатации и в условиях единичной неисправности, при условии, что устройства установлены и эксплуатируются надлежащим образом.			
6.4.	Защита от механических и температурных рисков	да	ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2 ISTA 3A. ISTA 7D, ASTM D 999-08, 4728-06, 5276-98	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация Производство
6.4.1.	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы обеспечивать защиту пользователя от механических рисков. Изделия должны быть в достаточной мере стабильными в предусмотренных условиях эксплуатации. Изделия должны обладать устойчивостью к воздействиям, присущих предполагаемой рабочей среде, и сохранять эту устойчивость на протяжении установленного срока службы изделий при условии соблюдения установленных производителем требований по проверке и техническому обслуживанию. В случае рисков, связанных с наличием движущихся частей, их поломкой или разъединением, а также протечкой веществ должны быть предприняты надлежащие меры защиты. Любые защитные устройства или другие средства, установленные на изделии для обеспечения защиты, в частности, от опасностей, связанных с движущимися частями, должны быть надежными и не должны препятствовать доступу при нормальных условиях эксплуатации изделия, или ограничивать регулярное обслуживание изделия, предписанное производителем.			
6.4.2	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы максимально уменьшить потенциальные риски, возникающие связи с вибрацией, генерируемой изделиями, с учетом технического прогресса, а также имеющихся средств, ограничивающих вибрацию, особенно в источнике ее возникновения, если только вибрация не	нет	Н/П	Н/П

	является частью процесса обеспечения эффективности работы изделия.			
6.4.3	Изделия должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы максимально уменьшить потенциальные риски, возникающие в связи с шумом, генерируемым изделиями, с учетом технического прогресса, а также имеющихся средств, ограничивающих шумы, особенно в источнике их возникновения, если только шумы не является частью процесса обеспечения эффективности работы изделия.	нет	Н/П	Н/П
6.4.4.	Клеммы и разъемы для электрических, газовых или гидравлических и пневматических источников энергии, с которыми пользователь обращается, должны быть сконструированы и изготовлены таким образом, чтобы свести к минимуму все возможные риски.	нет	Н/П	Н/П
6.4.5.	Доступные части изделий (за исключением частей, предназначенных для подачи тепла или достижения установленных температур), а также окружающие их объекты не должны достигать потенциально опасных температур при нормальных условиях эксплуатации.	да	Н/П	Н/П
7.	Требования к изделиям, предназначенным для самодиагностики Изделия, предназначенные для самодиагностики, должны быть сконструированы и изготовлены таким образом, чтобы они функционировали надлежащим образом в соответствии с их предусмотренным применением, а также с учетом навыков и средств пользователей и влияние, возникающее в результате изменений, которые можно разумно предвидеть в технике и среде пользователей. Информация и инструкции, предоставленные производителем, должны быть доступными для понимания и применения пользователем.	нет	ISO 14971:2012 EN 62304:2006 CLSI Стандарт EP12-A2, CLSI Стандарт EP17-A2	План управления рисками Дизайн и спецификации изделия Проверка и валидация
7.1.	Изделия, предназначенные для самодиагностики, должны быть	нет	Н/П	Н/П

	спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы: - обеспечивать удобство на всех этапах пользования изделием в соответствии с его предусмотренным применением, - максимально уменьшать риск ошибок пользователей при обращении с изделием, а также при интерпретации результатов.			
7.2.	Изделия, предназначенные для самодиагностики, должны, в тех случаях, когда это возможно, обеспечивать возможность контроля пользователя, т.е. иметь в наличии процедуру, с помощью которой пользователь может проверить, что изделие используется по назначению в течение срока его использования.	нет	Н/П	Н/П
8.1.	Информация, предоставленная производителем К каждому изделию должна прилагаться информация, необходимая для его безопасного и надлежащего использования, с учетом уровня подготовки и знаний потенциальных пользователей, а также для идентификации производителя. Эта информация включает данные на маркировке и в инструкциях по применению. В тех случаях, когда это возможно и уместно, информация, необходимая для безопасного и надлежащего использования изделия, должна быть размещена непосредственно на изделии и/или, если это необходимо, на заводской упаковке. Если практически невозможно обеспечить индивидуальную полную маркировку каждого изделия, то информация должна быть указана на упаковке и/или в инструкциях по применению, поставляемых с одним или несколькими изделиями. Инструкции по применению прилагаются или вкладываются в упаковку одного или нескольких изделий. В надлежаще обоснованных и исключительных случаях такие инструкции	Да	EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка

	по применению изделия не требуются, если имеется возможность безопасно и надлежащим образом использовать это изделие без них.			
8.2.	Там, где это уместно, предоставляемая информация должна иметь форму символов. Любой используемый символ и идентификационный цвет должны соответствовать гармонизированным стандартам. В тех областях, на которые не распространяется действие стандартов, применяемые символы и цвета должны быть описаны в документации, поставляемой вместе с изделием.	да	N 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	План управления рисками
8.3.	Если изделия содержат препарат, считающийся потенциально опасным, с учетом характера и количества его составляющих и формы, в которой он присутствует, должны использоваться соответствующие предупреждающие символы об опасности и выполняться требования к маркировке Директивы 67/548/ЕЕС (2) и Директивы 88/379/ЕЕС (3). При отсутствии непосредственно на изделии или на его маркировке достаточного пространства для размещения всей необходимой информации, соответствующие символы, предупреждающие об опасности, должны размещаться на маркировке, а вся необходимая информация, которую необходимо представить в соответствии с требованиями указанных директив, должна быть включена в инструкции по применению. Кроме того, вышеупомянутые требования Директив применяются к паспорту безопасности в дополнение к соответствующим сведениям в инструкциях по применению.	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
8.4.	На маркировке должна быть указаны следующие данные, в том числе в виде символов:			
	а) наименование или торговое наименование и адрес производителя. Для изделий, импортируемых в страны Европейского Сообщества с целью их распространения в этих государствах, их	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка

маркировка, внешняя упаковка или инструкция по применению должны содержать, в том числе, наименование и адрес уполномоченного представителя производителя;			
б) подробные данные, необходимые пользователю для однозначной идентификации изделия и содержимого упаковки;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
с) в тех случаях, когда это целесообразно, слово "СТЕРИЛЬНО" или указание на особое микробиологическое состояние или состояние чистоты;	нет	Н/П	Н/П
д) код лота (партии), перед которым указано слово «LOT» или серийный номер;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
е) в тех случаях, когда это необходимо, указывать дату, до которой изделие или его часть можно безопасно использовать без ухудшения характеристик, выражаемых как год, месяц и, когда это уместно, день, в данном порядке;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
ф) в случае изделий для оценки характеристик - фраза «Только для оценки характеристики»;	нет	Н/П	Н/П
г) там, где это необходимо, указание «Изделие для использования in vitro»;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
h) любые особые условия хранения и / или обращения с изделием;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
i) в соответствующих случаях - конкретные инструкции по эксплуатации;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
j) соответствующие предупреждения и/или информация по мерам предосторожности;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
к) если изделие предназначено для самодиагностики, то этот факт должен быть четко указан.	нет	Н/П	Н/П

8.5.	Если предусмотренное применение изделия не очевидно для пользователя, производитель должен четко указать целевое назначение в инструкциях по применению и, если это целесообразно, на маркировке.	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
8.6	В тех случаях, когда это обосновано и практически применимо, изделия и отдельные компоненты должны быть идентифицированы (в соответствующих случаях) для определения серии продукции и обеспечения возможности принятия соответствующих мер по выявлению потенциальных рисков, вызываемых изделиями и съемными компонентами.	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Маркировка
8.7	При необходимости инструкции по применению должны содержать следующие данные:			
	а) подробная информация, указанная в Разделе 8.4 за исключением пунктов (d) и (e);	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
	б) состав реагента с указанием основных свойств и количества или концентрацию активного веществ (-а) реагента (реагентов) или набора реагентов, а также заявление, где это необходимо, о том, что изделие содержит другие ингредиенты, которые могут влиять на результаты измерений;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
	в) условия хранения и срок годности после вскрытия первичной упаковки, а также условия хранения и стабильность рабочих реагентов;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
	г) описание характеристик, указанных в разделе 3 части А;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
	е) на любое необходимое специальное оборудование, включая информацию, необходимую для его идентификации и надлежащего использования;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
	ф) информация о типе используемого образца, специальных условиях сбора, предварительной обработки и, при необходимости, условия хранения и инструкции по подготовке пациента;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация

g) подробное описание процедуры, которой необходимо следовать при использовании изделия;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
h) процедура измерения, которой следует следовать при работе с изделием, включая: 1) принцип используемого метода	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
2) специфические аналитические характеристики (например, чувствительность, специфичность, точность, повторяемость, воспроизводимость, пределы обнаружения и диапазон измерений, включая информацию, необходимую для контроля известных соответствующих интерференций), ограничения метода и информацию о применении пользователем имеющихся в наличии стандартных процедур измерения и материалов,	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
3) подробная информация о других процедурах или особенностях обращения с изделием до момента начала его эксплуатации (например, восстановление, инкубирование, разведение, проверка прибора и т.д.),	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
4) указание на наличие необходимости специального обучения;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
i) математический подход, с помощью которого осуществляется вычисление и получение результата анализа;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
j) меры, которые необходимо предпринять в случае изменения аналитических характеристик изделия;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
к) информация, необходимая для пользователя и касающаяся: 1) внутренний контроль качества, включая специальные процедуры проверки;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
2) прослеживаемость калибровки устройства;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация

l) референтные интервалы для определяемых количеств, в том числе описание соответствующей референтной популяции;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
m) если изделие должно использоваться совместно с другими медицинскими изделиями или оборудованием или быть подключено к другим медицинским изделиям или оборудованию с целью надлежащего функционирования и предусмотренного применения, достаточно подробная информация о его характеристиках, которая позволяет идентифицировать соответствующие изделия или оборудование и обеспечить их безопасное и надлежащее совместное функционирование;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
п) информацию, необходимую для проверки правильной установки изделия и возможности его надлежащей и безопасной эксплуатации, 1) дополнительно - подробная информация о характере и периодичности проведения технического обслуживания и калибровки изделия, для обеспечения его надлежащей и безопасной эксплуатации, 2) информация о безопасной утилизации отходов;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
о) подробная информация о других особенностях подготовки или обращения с изделием до момента начала его эксплуатации (например, стерилизация, окончательная сборка и т.д.),	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
р) необходимые инструкции на случай повреждения защитной упаковки и подробная информация о соответствующих методах повторной стерилизации или дезактивации;	Нет	Н/П	Н/П
q) если изделие предназначено для многократного применения, информацию о соответствующих процессах повторного применения, в том числе об очистке, дезинфекции, упаковке и повторной	Нет	Н/П	Н/П

филтрации или стерилизации, а также о любых ограничениях количества повторных использований изделия;			
г) меры предосторожности, которые необходимо предпринять в случае воздействия обоснованно прогнозируемых условий окружающей среды, магнитных полей, внешнего электрического поля, электростатического разряда, давления или изменения давления, ускорения, источников теплового воспламенения и т.д.;	Нет	Н/П	Н/П
с) меры предосторожности для защиты от особых и нестандартных рисков, связанных с использованием или утилизацией изделия, включая специальные защитные меры; если изделие включает вещества человеческого или животного происхождения, то следует обратить внимание на их потенциальную инфекционную природу;	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация
т) спецификация на изделия, предназначенные для самодиагностики: результаты должны быть выражены и представлены таким образом, чтобы они были понятны непрофессионалам; должна быть предоставлена информация, содержащая рекомендации для пользователя относительно действий, которые необходимо предпринять (в случае положительного, отрицательного или промежуточного результата), а также в случае возможного получения ложноположительного или ложноотрицательного результата.	Нет	Н/П	Н/П
специфические данные могут быть опущены при условии, что другая информация, предоставленная изготовителем, достаточна, чтобы пользователь имел возможность работать с изделием и понимать результат(-ы), полученный(-ые) с помощью изделия,	Нет	Н/П	Н/П
предоставленная информация должна содержать заявление, четко указывающее на то, что пользователь не должен принимать решений, имеющих отношения к медицине, без	Нет	Н/П	Н/П

	предварительных консультаций со своим врачом,			
	информация также должна указывать на то, что в тех случаях, когда изделия, предназначенные для самодиагностики, используются для мониторинга существующего заболевания, пациент должен менять только курс лечения и только в том случае, если он получил соответствующее обучение;	Нет	Н/П	Н/П
	и) дата издания или последнего пересмотра инструкций по применению.	да	EN ISO 14971:2012 EN 15223-1:2016 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011	Техническая и эксплуатационная документация

Заключение : Общий остаточный риск был сочтен приемлемым Комиссией по анализу рисков с учетом оцененных потенциальных преимуществ для пациента и/или пользователя от ожидаемых и проверенных характеристик устройства при нормальных условиях использования.

Приложение 2. Отчеты о стабильности медицинского изделия.

Для оценки стабильности комплектов были выполнены следующие испытания.

1. Замораживание-размораживание смеси ферментов
2. Хранение смеси ферментов
3. Замораживание-размораживание смеси праймеров и зондов.
4. Хранение смеси праймеров и зондов.
5. Ежемесячный мониторинг реагентов

1. Замораживание-размораживание смеси для положительной контрольной пробы.

Этот эксперимент был выполнен с целью оценки эксплуатационных характеристик смеси ферментов при различных циклах замораживания-размораживания. Выполнялась ежедневная разморозка одной и той же партии пробирок со смесью ферментов (хранящихся при температуре -- 25°C до -15°C) на протяжении приблизительно 30 минут с последующей повторной заморозкой при температуре от -25° С до -15° С. В первый день была выполнена разморозка и повторная заморозка только одной пробирки. Во второй день разморозке-заморозке подверглась пробирка с первого дня и одна новая. В третий день разморозке-заморозке подверглись три пробирки (две с предыдущих двух дней и одна новая). Эта последовательность выдерживалась на протяжении 10 дней. По окончании этого периода в нашем распоряжении имелись пробирки, которые прошли 1, 2, 3 ... 9 и 10 циклов заморозки-разморозки. Эти смеси ферментов были использованы для проведения контрольного прогона с участием положительной, отрицательной и минимально-положительной контрольных проб.

В целях анализа значения порогового цикла для каждой смеси были сопоставлены со значениями, полученными для свежей пробирки со смесью ферментов. Результаты этого эксперимента были использованы для определения количества приемлемых циклов заморозки-разморозки для смеси ферментов. Эти результаты приведены в таблице ниже.

Таблица 1. Результаты для положительной контрольной пробы при различных циклах заморозки-разморозки.

Смесь праймера	Положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 1	26,37	26,31	26,27	26,96	26,46	26,06	27,67	27,3	27,51	28,34
Rxn 2	26,18	26,14	26,49	27	26,36	26,34	27,8	27,21	27,86	28,34
Rxn 3	26,54	26,22	26,06	26,3	26,47	26,63	27,63	27,58	27,53	28,31
Rxn 4	26,19	26,79	26,27	26,51	26,21	26,09	27,76	27,8	27,36	28,35
Rxn 5	26,9	26,05	26,42	26,97	26,13	26,26	27,97	27,15	27,2	28,41
Rxn 6	26,88	26,02	26,08	26,91	26,55	26,97	27,48	27,11	27,44	28,79

Смесь праймера	Положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 7	26,6	26,93	26,06	26,19	26,17	26,85	27,56	27,9	27,15	28,87
Rxn 8	26,48	26,15	26,17	26,93	26,1	26,67	27,38	27,08	27,4	28,3

Таблица 2. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы при различных циклах заморозки-разморозки.

Смесь праймера	Минимально-положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 1	33,9	34,63	33,92	33,21	34,65	33,79	33,88	35,41	34,82	34,61
Rxn 2	33,82	33,47	33,81	34,76	34,09	34,62	33,6	35,78	35,38	34,89
Rxn 3	34,33	34,48	33,42	34,4	33,94	33,8	33,29	35,74	34,66	34,5
Rxn 4	33,64	33,99	33,58	33,55	33,9	33,4	34,06	34,92	35,69	35,88
Rxn 5	34,16	33,54	33,59	34,19	34,74	33,67	33,86	35,17	35,04	34,64
Rxn 6	33,2	33,68	34,02	34,03	33,4	34,02	34,2	34,45	35,39	35,21
Rxn 7	33,92	34,23	33,67	34,41	33,92	33,68	34,08	35,18	34,93	34,59
Rxn 8	33,44	33,28	33,85	33,94	34,65	34,53	34,19	34,89	34,19	35,1

Реакции с участием отрицательной контрольной пробы не привели к генерации каких-либо сигналов, которые бы пересекали порог в соответствии с ожиданиями. В связи с этим соответствующие данные не представлены в формате таблицы.

Заключение: Хотя данное исследование показывает, что фермент может безопасно проходить 5 циклов замораживания-размораживания, установленное предельное количество этих циклов равняется 3 или менее.

2. Хранение смеси для положительной контрольной пробы.

Хранение смесей ферментов осуществлялось в холодильнике при температуре от +4 до +8°C в различные моменты времени с целью определения стабильности размороженного фермента. Шесть пробирок со свежей смесью ферментов хранились в размороженном виде в холодильнике, оснащенном устройством контроля температуры. Каждые 7 дней выполнялся контрольный прогон на одной из пробирок с использованием матриц положительной, отрицательной и минимально-положительной контрольных проб. Максимальное время хранения составило 6 недель. Результаты, полученные в ходе этих экспериментов, были сопоставлены с результатами, полученными для свежей реакционной смеси.

Результаты этого эксперимента были использованы для определения количества приемлемых дней / недель, в течение которых смесь положительной контрольной пробы может храниться в холодильнике в размороженном виде.

Таблица 3. Результаты для положительной контрольной пробы в различные моменты времени хранения фермента при температуре от +4 до +8°C.

Смесь праймера	Положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	0	1	2	3	4	5	6
Rxn 1	26,74	26,53	26,11	26,95	26,14	26,61	26,57
Rxn 2	26,38	26,46	26,56	26,31	26,64	26,43	26,01
Rxn 3	26,49	26,1	26,94	26,28	26,2	26,79	26,68
Rxn 4	26,33	26,56	26,34	26,08	26,63	26,15	26,47
Rxn 5	26,07	26,11	26,22	26,97	26,79	26,21	26,49
Rxn 6	26,63	26,85	26,78	26,37	26,91	26,31	26,49
Rxn 7	26,83	26,58	26,5	26,43	26,35	26,09	26,26
Rxn 8	26,8	26,58	26,73	26	26,26	26,3	26,33

Таблица 4. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы в различные моменты времени хранения фермента при температуре от +2 до +8°C.

Смесь праймера	Минимально-положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	0	1	2	3	4	5	6
Rxn 1	34,61	34,37	33,32	33,99	33,96	33,99	34,13
Rxn 2	34,23	33,75	34,35	33,61	34,26	33,96	33,05
Rxn 3	34,03	33,11	34,89	33,93	33,74	34,49	34,33
Rxn 4	33,75	33,59	33,91	33,11	34,44	33,22	33,88
Rxn 5	33,79	33,29	34,12	34,91	33,81	33,91	34,41
Rxn 6	33,91	33,92	34	34,09	34,05	33,43	33,79
Rxn 7	34,63	34,57	34,03	33,82	33,67	34,08	33,83

Смесь праймера	Минимально-положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	0	1	2	3	4	5	6
Rxn 8	33,93	34,52	34,23	33,07	33,75	33,31	33,45

Реакции с участием отрицательной контрольной пробы не привели к генерации каких-либо сигналов, которые бы пересекали порог в соответствии с ожиданиями. В связи с этим соответствующие данные не представлены в формате таблицы.

Заключение: Смесь положительной контрольной пробы стабильна в ходе хранения при температуре от +4 до +8°C в течение срока до 5 недель. Установленный предел хранения в этом температурном диапазоне составляет не более 3 недель.

3.Замораживание-размораживание смеси праймеров и зондов и реакционной смеси .

Свежие смеси праймеров и зондов были подготовлены в виде новой партии. Десять пробирок для каждой мутационной реакции хранились при температуре от -25°C до -15°C в морозильной камере, оснащенной устройством контроля температуры. В первый день была выполнена разморозка одной пробирки для каждой мутационной реакции продолжительностью приблизительно 30 минут с последующей повторной заморозкой. Во второй день разморозки-заморозке подверглись те же пробирки вместе с дополнительным комплектом свежих пробирок. Эксперимент продолжался 10 дней, на протяжении которых каждый день разморозке подвергался дополнительный комплект пробирок.

Был выполнен прогон для смесей праймеров и зондов и реакционной смеси с использованием положительной, отрицательной и минимально-положительной контрольных проб. Результаты были сопоставлены с результатами, полученными для свежего комплекта пробирок со смесями праймеров и зондов. Результаты были использованы для определения приемлемого количества циклов заморозки-разморозки, которые праймеры и зонды и реакционной смеси могут пройти до искажения результатов испытания.

Таблица 5. Результаты для положительной контрольной пробы при различных циклах разморозки-заморозки смеси праймеров и зондов

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 1	26,93	26,84	26,39	26,57	26,42	26,05	26,34	26,19	26,32	26,37
Rxn 2	26,83	26,72	26,76	26,61	26,23	26,88	26,11	26,35	26,78	26,92
Rxn 3	26,57	26,57	26,13	26,03	26,99	26,61	26,65	26,51	26,03	26,21

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 4	26,58	26,73	26,51	26,44	26,52	26,7	26,91	26,5	26,82	26,28
Rxn 5	26,25	26,97	26,73	26,05	26,34	26,56	26,91	26,73	26,64	26,99
Rxn 6	26,42	26	26,85	26,89	26,36	26,8	26	26,33	26,51	26,81
Rxn 7	26,66	26,88	26,7	26,01	26,18	26,98	26,35	26,21	26,62	26,28
Rxn 8	26,9	26,28	26,45	26,89	26,1	26,68	26,34	26,43	26,42	26,2

Таблица 6. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы при различных циклах разморозки-заморозки смеси праймеров и зондов

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - значения порогового цикла при различных циклах заморозки-разморозки (дни)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rxn 1	34,51	34,6	34,09	33,85	34,19	33,52	33,99	33,63	33,36	33,64
Rxn 2	34,46	34,54	34,58	34,32	33,44	34,25	33,98	34,33	34,54	34,32
Rxn 3	34,08	34,55	33,39	33,4	34,41	34,32	33,95	34,23	33,84	33,43
Rxn 4	33,68	33,85	33,65	33,74	33,69	34,57	34,51	34,12	34,69	33,98
Rxn 5	34,24	34,52	34,71	33,47	33,87	34,36	34,1	33,97	34	34,88
Rxn 6	33,85	33,31	34,71	33,95	34,18	34,04	33,51	34,07	34,39	33,96
Rxn 7	34,59	34,57	33,94	33,88	33,71	34,3	34,3	33,53	33,71	33,93
Rxn 8	34,05	33,59	33,54	34,86	33,41	34,64	33,6	34,17	34,06	33,77

Реакции с участием отрицательной контрольной пробы не привели к генерации каких-либо сигналов, которые бы пересекали порог в соответствии с ожиданиями. В связи с этим соответствующие данные не представлены в формате таблицы.

Заключение: Данное исследование показывает, что смеси праймеров и зондов и реакционной смеси могут безопасно проходить до 6 циклов замораживания-размораживания. Установленное предельное количество этих циклов равняется 3 или менее.

4. Хранение смеси праймеров и зондов и реакционной смеси.

Хранение смесей праймеров и зондов осуществлялось в холодильнике при температуре от +4 до +8°C в различные моменты времени с целью определения стабильности размороженных смесей праймеров и зондов. Шесть пробирок каждой смеси праймеров и зондов хранились в размороженном виде в холодильнике, оснащенный устройством контроля температуры. Каждые 7 дней выполнялся контрольный прогон на одном из комплектов пробирок с использованием матриц положительной, отрицательной и минимально-положительной контрольных проб. Максимальное время хранения составило 6 недель. Результаты, полученные в ходе этих экспериментов, были сопоставлены с результатами, полученными для свежей смеси праймеров и зондов и реакционной смеси.

Результаты этого эксперимента были использованы для определения количества приемлемых дней / недель, в течение которых смеси праймеров и зондов и реакционной смеси могут храниться в холодильнике в размороженном виде.

Таблица 7. Результаты для положительной контрольной пробы в различные моменты времени хранения смеси праймеров и зондов при температуре от +4 до +8°C

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	0	1	2	3	4	5	6
Rxn 1	26,74	26,53	26,11	26,95	26,14	26,61	26,57
Rxn 2	26,38	26,46	26,56	26,31	26,64	26,43	26,01
Rxn 3	26,49	26,1	26,94	26,28	26,2	26,79	26,68
Rxn 4	26,33	26,56	26,34	26,08	26,63	26,15	26,47
Rxn 5	26,07	26,11	26,22	26,97	26,79	26,21	26,49
Rxn 6	26,63	26,85	26,78	26,37	26,91	26,31	26,49
Rxn 7	26,83	26,58	26,5	26,43	26,35	26,09	26,26
Rxn 8	26,8	26,58	26,73	26	26,26	26,3	26,33

Таблица 8. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы в различные моменты времени хранения смеси праймеров и зондов при температуре от 4° до 8°C

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	1	2	3	4	5	6	7
Rxn 1	34,61	34,37	33,32	33,99	33,96	33,99	34,13
Rxn 2	34,23	33,75	34,35	33,61	34,26	33,96	33,05
Rxn 3	34,03	33,11	34,89	33,93	33,74	34,49	34,33

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - моменты времени (недели)						
	1	2	3	4	5	6	7
Rxn 4	33,75	33,59	33,91	33,11	34,44	33,22	33,88
Rxn 5	33,79	33,29	34,12	34,91	33,81	33,91	34,41
Rxn 6	33,91	33,92	34	34,09	34,05	33,43	33,79
Rxn 7	34,63	34,57	34,03	33,82	33,67	34,08	33,83
Rxn 8	33,93	34,52	34,23	33,07	33,75	33,31	33,45

Заключение: Смесь праймеров и зондов и реакционной смеси стабильна в ходе хранения при температуре от +4 до +8°C в течение срока до 5 недель.

Установленный предел хранения в этом температурном диапазоне составляет не более 3 недель.

5. Исследование стабильности при транспортировке

Этот эксперимент был проведен с использованием стандартов низкого контроля (ПК) после того, как продукт подвергся моделированию отгрузки в течение 4 дней. Результаты сравнивали с реагентами из той же партии, которые хранились при от -25° С до -15° С. Один комплект RAS-RT50 (номер партии: 14362429 (PR) / 14339808 (RX/)) был упакован в пенопластовую коробку 15 x 14 x 13 дюймов (внешние размеры коробки), содержащую блок сухого льда 5 кг, два пакета с замороженным гелем (0,5 фунта каждый), датчик температуры, меняющий цвет при воздействии температуры выше 80C. Коробка была запечатана во вторичную картонную коробку.

Коробку хранили при комнатной температуре в течение 4 дней, после чего открывали, и реагенты тестировали бок о бок с реагентами из той же партии, но хранили в морозильной камере с контролируемой температурой от -25° С до -15° С.

Результаты представлены в таблице ниже.

Смесь праймеров (PR) и реакционная смесь (RX) Номера партий, используемые для всех экспериментов, описанных в этом документе: 14362429 (PR) / 14339808 (RX); 14182830(PR)/13657555 (RX); 14327345(PR)/14507881(RX).

Дата выпуска PR: 07.07.2015 Дата выпуска RX : 10 июня 2015 г.

PR: 18.01.2014 Дата выпуска RX : 20 июля 2013 г.

PR: 19.02.2014 Дата выпуска RX : 19 февраля 2014 г.

Таблица 1 Результаты низкоположительного контроля (LPC) в имитационном исследовании для партий 14362429 (PR) / 14339808 (RX).

Смесь праймеров	Дни	
	0	5
Rxn 1	33.2	34.39
Rxn 2	35.89	36.44
Rxn 3	35.51	34.4
Rxn 4	34.01	35.75
Rxn 5	34.71	36.11
Rxn 6	33.94	35.3
Rxn 7	33.21	34.19
Rxn 8	34.27	34.22

Таблица 2. Результаты низкоположительного контроля (LPC) в имитационном исследовании для партий 14182830(PR)/13657555 (RX).

Смесь праймеров	Дни	
	0	5
Rxn 1	33,5	35,1
Rxn 2	33,75	33,59
Rxn 3	35,5	33,56
Rxn 4	35,98	36,2
Rxn 5	34,51	33,36
Rxn 6	34,7	34,3
Rxn 7	34,41	36,11
Rxn 8	34,33	34,66

Таблица 3. Результаты низкоположительного контроля (LPC) в имитационном исследовании для партий 14327345(PR)/14507881(RX).

Смесь праймеров	Дни	
	0	5
Rxn 1	33.2	34.2
Rxn 2	34.44	33.8
Rxn 3	34.33	36.42
Rxn 4	35.46	35.8
Rxn 5	34.19	33.99
Rxn 6	34.94	34.8
Rxn 7	36.2	36.03
Rxn 8	33.94	33.29

Вывод: Сухой лед полностью испарился, и пакеты с гелем расплавились, но были холодными (от 0 до 8 ° C) во время открытия на 4 день. Датчик температуры не показал воздействия температуры выше 8 ° C. Большинство реагентов расплавились при извлечении из транспортной тары. Результаты показывают, что реагенты дают достоверные результаты для испытанных контрольных стандартов, поэтому сохраняют свою целостность через 4 дня в пути.

6. Ежемесячный мониторинг реагентов.

Каждый месяц свежий комплект смеси положительной контрольной пробы, реакционной смеси для обнаружения мутаций и смеси праймеров и зондов проходит серийный контрольный прогон с целью оценки эксплуатационных характеристик реагентов. Матрицы, используемые в первоначальном серийном контрольном прогоне (положительная, отрицательная и минимально-положительная контрольные пробы), также используются и для мониторинга. Результаты сопоставляются с результатами, полученными в ходе первоначального серийного контрольного прогона. Ежемесячный мониторинг продолжается до конца срока годности партии (дата истечения срока годности отпечатана на наружной картонной упаковке 12 месяцев с даты производства изделия).

Исследование проводилось в условиях температур от -25°С до -15°С.

Таблица 9. Результаты для положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14116900(PR)/13862673 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	26,5 5	28,9 7	27,1 5	28,9 1	26,0 8	26,9 8	26,3 4	26,6 5	27,4 1	28,9 2	26	27,6 9
Rxn 2	26,8 7	27,5 8	26,9 2	28,6 7	27,8	26,3 8	27,2 9	28,1 8	26,6 1	27,0 4	28,0 8	28,3 4
Rxn 3	28,7 2	27,8	26,5 3	26,3 6	27,9 8	28,3 1	27,8 2	27,4 9	28,0 7	27,3 7	26,6 1	26,8 1
Rxn 4	28,0 6	27,2 4	26,9 1	27,9 7	28,5 4	27,5 5	26,2 2	28,4 8	26,3 8	28,1 1	27,7 5	26,5 2
Rxn 5	26,3 5	27,7 1	26,1 3	26,9 1	26,6 4	26,3	28,4 2	26,3 2	28,4 1	28,8 1	27,1 8	27,6 9
Rxn 6	33,7 9	33,2 9	34,1 2	34,9 1	33,8 1	33,9 1	34,4 1	33,7 9	33,2 9	34,1 2	34,9 1	33,8 1
Rxn 7	34,0 8	35,0 7	34,1	34,7 6	34,2 8	33,8 2	35,9 5	34,1 2	35,6 9	36,8	35,1 3	35,1 5
Rxn 8	27,9 6	26,4 1	27,7 8	26,4 2	27,7 3	26,8 9	27,2 4	28,9	26,2 2	26,3 2	28,7	26,8 2

Таблица 10. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14116900(PR)/13862673 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	33,58	36,56	34,83	36,44	33,26	34,86	34,04	34,57	35,06	35,95	33,84	35,44
Rxn 2	33,75	33,59	33,91	33,11	34,44	33,22	33,88	33,75	33,59	33,91	33,11	34,44
Rxn 3	35,55	35,61	35,98	35,84	34,33	35,13	36,42	35,48	33,56	34,19	35,76	34,24
Rxn 4	35,98	35,7	34,01	33,65	35,46	36,06	35,8	34,89	36,02	34,41	33,92	34,05
Rxn 5	34,51	34,6	34,09	33,85	34,19	33,52	33,99	33,63	33,36	33,64	34,51	34,6
Rxn 6	34,72	35,14	33,99	36,51	34,94	34,37	34,8	35,33	34,03	34,86	35,89	35,35
Rxn 7	34,41	34,91	33,41	34,8	36,21	35,14	36,03	34,9	36,11	34,81	36,07	33,84
Rxn 8	34,33	34,48	33,42	34,4	33,94	33,8	33,29	35,74	34,66	34,5	34,33	34,48

Таблица 11. Результаты для положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14265800 (PR)/13791473 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	27,38	27,29	26,21	26,83	28,33	27,87	28,81	27,73	28,48	27,46	28,45	26,56
Rxn 2	28,32	28,35	28,37	28,74	26,83	28,13	28,77	28,19	26,32	26,76	28,11	27,1
Rxn 3	27,96	26,41	27,78	26,42	27,73	26,89	27,24	28,9	26,22	26,32	28,7	26,82
Rxn 4	26,87	27,58	26,92	28,67	27,8	26,38	27,29	28,18	26,61	27,04	28,08	28,34
Rxn 5	26,55	28,97	27,15	28,91	26,08	26,98	26,34	26,65	27,41	28,92	26	27,69
Rxn 6	28,06	27,24	26,91	27,97	28,54	27,55	26,22	28,48	26,38	28,11	27,75	26,52
Rxn 7	26,35	27,71	26,13	26,91	26,64	26,3	28,42	26,32	28,41	28,81	27,18	27,69
Rxn 8	28,72	27,8	26,53	26,36	27,98	28,31	27,82	27,49	28,07	27,37	26,61	26,81

Таблица 12. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14265800 (PR)/13791473 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	34,41	34,91	33,41	34,8	36,21	35,14	36,03	34,9	36,11	34,81	36,07	33,84
Rxn 2	35,55	35,61	35,98	35,84	34,33	35,13	36,42	35,48	33,56	34,19	35,76	34,24
Rxn 3	35,18	33,68	35,04	34,07	35,64	34,54	34,53	36,82	33,5	33,71	36,09	34,31
Rxn 4	34,72	35,14	33,99	36,51	34,94	34,37	34,8	35,33	34,03	34,86	35,89	35,35
Rxn 5	33,58	36,56	34,83	36,44	33,26	34,86	34,04	34,57	35,06	35,95	33,84	35,44
Rxn 6	35,81	34,36	34,37	35,74	36,41	35,02	33,67	36,39	34,36	35,37	35,18	33,89
Rxn 7	34,08	35,07	34,1	34,76	34,28	33,82	35,95	34,12	35,69	36,8	35,13	35,15
Rxn 8	35,98	35,7	34,01	33,65	35,46	36,06	35,8	34,89	36,02	34,41	33,92	34,05

Таблица 13. Результаты для положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14864901 (PR)/13351680 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	33,9	34,63	33,92	33,21	34,65	33,79	33,88	35,41	34,82	34,61	33,9	34,63
Rxn 2	33,82	33,47	33,81	34,76	34,09	34,62	33,6	35,78	35,38	34,89	33,82	33,47
Rxn 3	34,33	34,48	33,42	34,4	33,94	33,8	33,29	35,74	34,66	34,5	34,33	34,48
Rxn 4	33,64	33,99	33,58	33,55	33,9	33,4	34,06	34,92	35,69	35,88	33,64	33,99
Rxn 5	34,16	33,54	33,59	34,19	34,74	33,67	33,86	35,17	35,04	34,64	34,16	33,54
Rxn 6	33,2	33,68	34,02	34,03	33,4	34,02	34,2	34,45	35,39	35,21	33,2	33,68
Rxn 7	33,92	34,23	33,67	34,41	33,92	33,68	34,08	35,18	34,93	34,59	33,92	34,23
Rxn 8	33,44	33,28	33,85	33,94	34,65	34,53	34,19	34,89	34,19	35,1	33,44	33,28

Таблица 14. Результаты для минимально-положительной контрольной пробы в ходе ежемесячного мониторинга партии № 14864901 (PR)/13351680 (RX)

Смесь праймеров и зондов	Минимально-положительная контрольная проба - ежемесячный мониторинг (месяцы)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rxn 1	26,74	26,53	26,11	26,95	26,14	26,61	26,57	26,74	26,53	26,11	26,95	26,14
Rxn 2	26,38	26,46	26,56	26,31	26,64	26,43	26,01	26,38	26,46	26,56	26,31	26,64
Rxn 3	26,49	26,1	26,94	26,28	26,2	26,79	26,68	26,49	26,1	26,94	26,28	26,2
Rxn 4	26,33	26,56	26,34	26,08	26,63	26,15	26,47	26,33	26,56	26,34	26,08	26,63
Rxn 5	34,16	33,54	33,59	34,19	34,74	33,67	33,86	35,17	35,04	34,64	34,16	33,54
Rxn 6	33,2	33,68	34,02	34,03	33,4	34,02	34,2	34,45	35,39	35,21	33,2	33,68
Rxn 7	33,92	34,23	33,67	34,41	33,92	33,68	34,08	35,18	34,93	34,59	33,92	34,23
Rxn 8	33,44	33,28	33,85	33,94	34,65	34,53	34,19	34,89	34,19	35,1	33,44	33,28

Результат: Изделия сохраняют свои функциональные качества и стабильны для применения при проведении исследований. Установленный предел хранения в этом температурном диапазоне составляет не более 12 месяцев.

[Перевод с английского языка на русский язык]

[Перевод надписей и нотариального заверения на документе «Эксплуатационная документация на медицинское изделие „Набор реагентов для *in vitro* скрининг-диагностики мутаций в генах RAS, 50 реакций"», представленном на русском языке.]

«ЭнтроГен, Инк»

(EntroGen, Inc)

20950 Уорнер Сентер Лейн

Лос-Анджелес, Калифорния 91367, США

(20950 Warner Center Lane

Los Angeles, California, 91367, USA)

Генеральный директор

Минковски Мэтью

Мэтью Минковски

13 октября 2022 г.

/подпись/

НОТАРИАЛЬНОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ ШТАТА КАЛИФОРНИЯ

§ 1189 ГРАЖДАНСКОГО КОДЕКСА

Нотариус или иное должностное лицо, заполняющее данное удостоверение, подтверждает только личность лица, подписавшего документ, к которому прилагается настоящее удостоверение, и не удостоверяет верность, точность или действительность упомянутого документа.

Штат Калифорния)
Округ Лос-Анджелес)

13 октября 2022 г., ко мне, _____
Дата

Митре Н. Катц, нотариусу,
Указать имя и должность должностного лица

лично явился _____

Мэтью Минковски,

Имя (имена) подписавшего(-их) лица (лиц)

который подтвердил мне на основании достаточных доказательств, что он является лицом, чья подпись проставлена на указанном документе, а также что он подписал указанный документ в качестве правомочного лица, и что его подпись на указанном документе означает, что указанный документ подписан физическим или юридическим лицом, от имени которого действовало указанное лицо.

[Печать:

Митра Н. Катц

Округ Лос-Анджелес, Калифорния

Нотариус

Лицензия № 2226229

Моя лицензия действительна до
23 декабря 2021 г.

NSP1]

Подписать нотариус только печать

Я удостоверяю под СТРАХОМ НАКАЗАНИЯ ЗА
ЛЖЕСВИДЕТЕЛЬСТВО в соответствии с
законодательством штата Калифорния, что изложенное
выше является точным и верным.

В СВИДЕТЕЛЬСТВО ЧЕГО я ставлю собственноручную
подпись и официальную печать.

Подпись /подпись/
Подпись нотариуса

СВЕДЕНИЯ, УКАЗЫВАЕМЫЕ ПО ВЫБОРУ

Указание данной информации может предотвратить изменение документа или попытки
повторного приложения данного бланка к другому документу в мошеннических целях.

Характеристика прилагаемого документа

Название или тип документа: _____ Эксплуатационная документация на
медицинское изделие.

Дата документа: _____, кол-во страниц: _____

Дополнительное(-ые) подписавшее(-ие) лицо(-а): _____

Должностное(-ые) положение(-я), указанное(-ые) подписавшим(-и) лицом(-ами)

Имя подписавшего лица: _____

Имя подписавшего лица: _____

☐ Должностное лицо корпорации —
должность(-и): _____

☐ Должностное лицо корпорации —
должность(-и): _____

☐ Партнер — ☐ с ограниченной
ответственностью ☐ полный

☐ Партнер — ☐ с ограниченной
ответственностью ☐ полный

☐ Физическое лицо

☐ Физическое лицо

☐ Доверенное лицо

☐ Доверенное лицо

☐ Доверительный собственник

☐ Доверительный собственник

☐ Законный представитель или арбитражный
управляющий

☐ Законный представитель или арбитражный
управляющий

☐ Прочее: _____

☐ Прочее: _____

Подписавшее лицо представляет интересы: _____

Подписавшее лицо представляет интересы: _____

Перевела Громова Александра Дмитриевна

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать шестого декабря две тысячи двадцать второго года

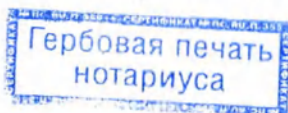
Я, Степанова Мария Михайловна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Громовой Александры Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

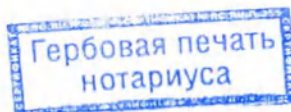
Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2022- 14-3153

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

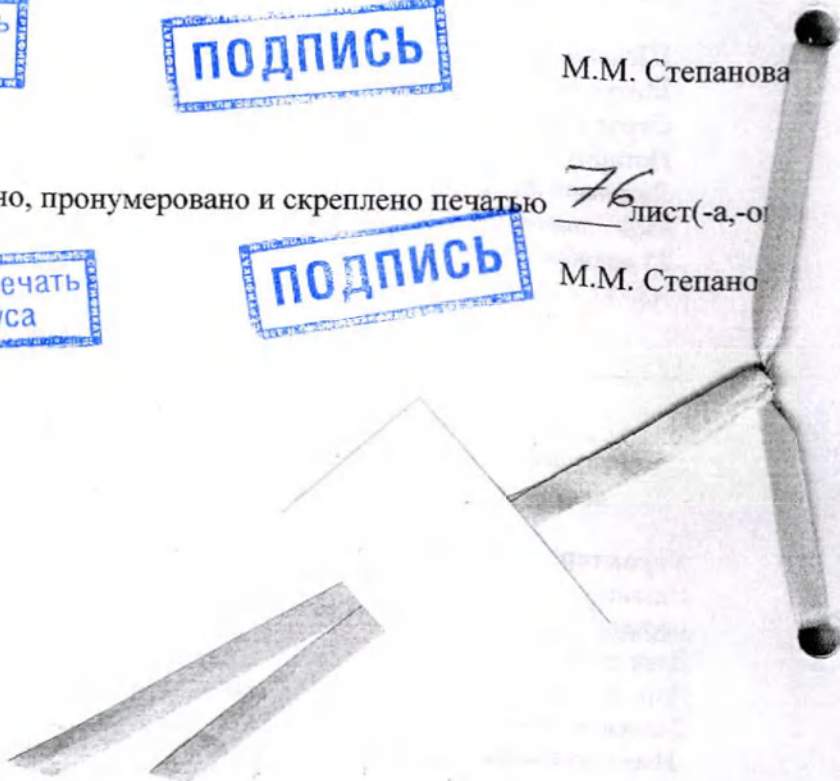


М.М. Степанова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 76 лист(-а, -ов)



М.М. Степано



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать шестого декабря две тысячи двадцать второго года

Я, Степанова Мария Михайловна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую верность копии с представленной мне копии документа.

Зарегистрировано в реестре: N 08/82-н/77- 2022-

Уплачено за совершение нотариального действия: 4600 руб.

М/М Степанова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 77 лист(-а,-ов)

