



HERMANS & SCHUTTEVAER
NOTARISSEN ADVISEURS

Ref: DU/RGE (December 02th, 2022)

Dos: 2022.0086.20

LEGALIZATION

Seen for legalization by me, Ingeborg Marguerithe Duyverman, civil law notary, practicing in Utrecht, the Netherlands, the signature of the Wietse Mulder, acting in the capacity of managing director of the private company with limited liability: Genome Diagnostics B.V., incorporated under the laws of the Netherlands, having its corporate seat in Utrecht, business address: Yalelaan 48, 3584 CM Utrecht, listed with the Trade Register of the Dutch Chamber of Commerce with number: 30202468, the latter company hereinafter referred to as: the Company.

1. This legalization is related to the signature on the attached documents well as to the authority of the signatory.
2. The attachment was done by a standard procedure. Furthermore every single page is provided with a legal notary imprint, which imprint will be lost when a copy is made of the imprinted document.

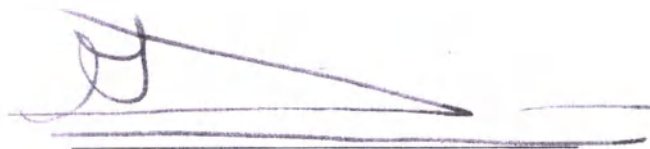
The identity of Wietse Mulder, was verified by me, civil law notary, by means of a passport bearing. Pursuant to an excerpt of the Trade Register of the Dutch Chamber of Commerce as per today Wietse Mulder is solely authorized to represent Genome Diagnostics B.V.

The significance of the legalization is strictly limited to the verification of the identity and the statement with respect to the signature, as well as to the authority of the signatory.

The contents of the signed document and the legal consequences arising therefrom have not been assessed by me civil law notary.

The general terms and conditions of Hermans & Schuttevaer Notarissen N.V., with registered office in Utrecht, the Netherlands, apply to our services. The general terms and conditions are filed with the registry of the District Court in Utrecht, the Netherlands, with number 37/2013.

Utrecht, the Netherlands, December 02th, 2022.



I.M. Duyverman



GENDX

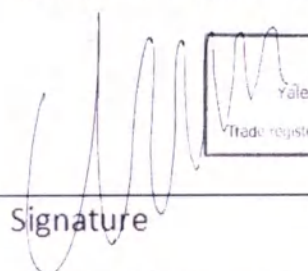
02.12.2022

To be submitted to the Competent Health Authorities in Russian Federation

I herewith confirm that the content of medical device "Reagent kit for multiplex amplification of HLA alleles NGSgo-MX6-1 for high resolution HLA gene typing by next generation sequencing (NGS)" instruction for use is valid and true.

Genome Diagnostics B.V., Yalelaan 48, 3584 CM Utrecht, THE NETHERLANDS is the original manufacturer of the device, mentioned in the instruction for use.

On behalf of Genome Diagnostics B.V.


Signature



Wietse Mulder PhD
Managing Director (CEO)

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Официальный документ изготовителя на русском языке

Медицинское изделие «Набор реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS)»

Изготовитель: Genome Diagnostics B.V. (Геном Диагностикс Б.В.)
Сокращенное наименование компании изготовителя: GenDx
Yalelaan 48, 3584 CM Utrecht, THE NETHERLANDS (Ялелан 48, 3584 CM Утрехт, Нидерланды)

Версия 2
Дата составления: 2022/12

СОДЕРЖАНИЕ

Расшифровка условных обозначений	3
Наименование	4
Состав набора	4
Содержимое набора	4
Транспортировка, хранение, эксплуатация	5
Техническая помощь и контактная информация	5
Назначение	6
Показания к применению	6
Популяционные, демографические аспекты применения медицинского изделия	6
Противопоказания	6
Побочные действия	6
Информация о пользователе	6
Количество тестов	6
Описание аналита и его медицинское обоснование	6
Информация об изделии	7
Принцип метода	9
Основные технические характеристики	10
Аналитические и функциональные характеристики	11
Клинические рабочие характеристики	12
Медицинские изделия, применяемые совместно	13
Необходимые материалы, не предоставляемые производителем	13
Порядок проведения исследования. Преаналитический этап	13
Порядок проведения исследования (протоколы)	15
Протокол 1. Амплификация	15
Рекомендации по секвенированию	16
Рекомендации по интерпретации результатов и анализу данных	17
Возможные неисправности и методы их устранения	17
Соглашение об ограниченной лицензии	17
Стерильность	18
Текущий ремонт	18
Техническое обслуживание	18
Информация о возможности повторного применения	18
Перечень стандартов, которым соответствует медицинское изделие	18
Утилизация и уничтожение медицинского изделия	19
Гарантийная информация	20

РАСШИФРОВКА УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ



Маркировка CE



Медицинское изделие для
диагностики in vitro



Номер вещества



Объём



Компоненты



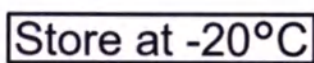
Код / номер партии



Каталожный номер



Уникальный идентификатор
изделия



Хранить при -20°C



Содержит реагенты для N тестов



Добавить жидкость



Использовать до



Официальный производитель



Смотрите инструкцию по
применению

www.gendx.com/ifu

НАИМЕНОВАНИЕ

Набор реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS).

СОСТАВ НАБОРА

Набор реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS) в составе:

1. Смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 - 1 фл.
2. Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) - 1 фл.
3. Безнуклеазная вода (Nuclease-free H₂O) - 1 фл.
4. Инструкция по применению - 1 шт.

СОДЕРЖИМОЕ НАБОРА

Смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 – 1 фл.	№ в-ва 7071464.1 96 реакций, зелёный колпачок
Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) – 1 фл.	№ в-ва 5007652.1 96 реакций, чёрный колпачок
Безнуклеазная вода (Nuclease-free H ₂ O) - 1 фл.	№ в-ва 3000000 1,25 мл, белый колпачок
Инструкция по применению - 1 шт.	-

Основные материалы изготовления

Смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 – 1 фл.	Праймеры нуклеиновых кислот: 1-100 пмоль/реакция Кислотный оранжевый краситель 10: 0,0136%	Высушенный осадок оранжевого цвета
Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) – 1 фл.	ДНК-полимераза, моноклональные антитела для горячего старта, дНТФ, буфер, глицерин	Мастер-микс
Безнуклеазная вода - 1 фл.	Безнуклеазная вода, 100%	-

ТРАНСПОРТИРОВКА, ХРАНЕНИЕ, ЭКСПЛУАТАЦИЯ

- ☐ **Условия эксплуатации, транспортировки и хранения**
- ☐ Условия эксплуатации набора реагентов и его компонентов представлены в разделе «ПРОТОКОЛЫ РАБОТЫ»
- ☐ Транспортирование набора реагентов NGSgo-MX6-1 осуществляют с использованием сухого льда, а после хранят при температуре -20 °С. Транспортировать изделия следует транспортом всех видов в крытых транспортных средствах.
- ☐ Интервал между отправкой и прибытием не должен превышать 7 дней без пополнения сухого льда.
- ☐ Изменения внешнего вида реагентов набора могут указывать на ухудшение свойств изделия и влиять на его эффективность.
- ☐ В случае наличия повреждений на упаковке свяжитесь с нами по следующему адресу электронной почты: support@gendx.com или с уполномоченным представителем производителя на территории РФ по адресу электронной почты hla@biochemmack.ru или по контактной информации в разделе «ТЕХНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ И КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ» настоящей инструкции.
- ☐ Изделия, транспортированные или хранившиеся с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

Срок хранения

- ☐ Набор реагентов NGSgo-MX6-1 стабилен до истечения срока годности, указанного на этикетке упаковки, при условии хранения при температуре -20 °С. Срок годности набора составляет 24 месяца с даты изготовления. Гарантийный срок годности равен сроку хранения. Не используйте медицинское изделие после истечения срока годности.

Стабильность при использовании

- ☐ Набор реагентов NGSgo-MX6-1 стабилен в течение 12 месяцев с момента растворения праймеров в безнуклеазной воде при условии хранения при температуре -20 °С.
- ☐ Набор реагентов NGSgo-MX6-1 может перенести не менее 5 циклов заморозки/оттаивания.

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ И КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для получения технической помощи и дополнительной информации:

Genome Diagnostics B.V. (Геном Диагностикс Б.В.)

Сокращенное наименование компании изготовителя: GenDx

Yalelaan 48, 3584 CM Utrecht, THE NETHERLANDS

(Ялелан 48, 3584 CM Утрехт, Нидерланды)

Электронная почта: support@gendx.com

Веб-сайт: www.gendx.com/support Тел.: +31 (0) 30 252 3799

Или свяжитесь с Уполномоченным представителем производителя на территории РФ:

АО «БиоХимМак Диагностика»

119192, г Москва, Ломоносовский проспект, дом 29, корпус 1, комната 3, этаж 1, помещение IV

Тел.: (495) 647-27-40

Электронная почта: hla@biochemmack.ru

Веб-сайт: www.biochemmack.ru

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор реагентов предназначен для создания ампликонов HLA-аллелей с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и применяется в ходе качественного определения аллелей HLA-генов (локусов HLA-A, -B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) в образцах ДНК, выделенной из цельной крови человека, на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS) на генетическом секвенаторе MiSeq (Illumina Inc.) (Пер. Удостоверение № РЗН 2014/1568).

Набор предназначен для использования в трансплантационной диагностике с целью определения тканевой специфичности донора и/или реципиента и для создания регистров доноров костного мозга (гемопозитических стволовых клеток).

Набор предназначен для клинической лабораторной диагностики *in vitro*.

Набор реагентов предназначен для обследования всех групп населения без градации по демографическому или популяционному признаку.

Набор реагентов предназначен только для профессионального применения. Исследования с использованием Набора реагентов могут выполнять специалисты с высшим медицинским, биологическим или биотехнологическим образованием: медицинский лабораторный техник, лаборант, врач клинической лабораторной диагностики, биолог.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Изделие показано для применения в соответствии с его назначением

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Изделие применяется без градации пациентов по популяционному и демографическому признаку, а также без градации по полу и возрасту пациента.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Данное изделие не следует применять для HLA-типирования посмертных доноров, так как это требует более быстрого времени для выдачи результатов анализа.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Не применимо.

ИНФОРМАЦИЯ О ПОЛЬЗОВАТЕЛЕ

Медицинское изделие для профессионального применения персоналом, имеющим квалификацию для выполнения диагностических исследований *in vitro* в результате специального образования и обучения: специалисты с высшим медицинским, биологическим или биотехнологическим образованием: медицинский лабораторный техник, лаборант, врач клинической лабораторной диагностики, биолог.

КОЛИЧЕСТВО ТЕСТОВ

Один набор медицинского изделия рассчитан на проведение 96 реакций (96 анализируемых проб).

ОПИСАНИЕ АНАЛИТА И ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Примечание: Далее в тексте, может встречаться термин HLA-типирование как более удобный в употреблении и обозначающий собой качественное определение аллелей HLA-генов.

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) играют ключевую роль в функционировании иммунной системы человека, а также отвечают за развитие иммунологического отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей. Совместимость HLA-генотипов у донора и реципиента является важнейшим фактором, определяющим результат трансплантации

органов и костного мозга/гемопозитических стволовых клеток, необходимо точно определить HLA-генотипы до трансплантации.

Гены HLA, расположенные на коротком плече 6-ой хромосомы человека, широко известны как высокополиморфные. Классические гены HLA (состоят из трех разных локусов двух классов) включают: локусы I класса, именуемые A, B и C, и локусы II класса, именуемые DP, DQ и DR. Белки класса I присутствуют на поверхности всех клеток организма (за исключением эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта) и вступают в реакцию (взаимодействуют) с Т-клетками и берут на себя ключевую роль в разрушении инфицированных клеток, тогда как белки класса II способствуют выработке клеточно-зависимого иммунитета путём клеточного распознавания при взаимодействии с Т-клетками.

Система HLA-генов характеризуется огромным разнообразием аллелей. Информация об аллельном разнообразии генов HLA собирается в Единой Базе Данных Номенклатурного Комитета HLA Всемирной Организации Здравоохранения (IPD/IMGT-HLA).

Для определения тканевой специфичности донора и/или реципиента и для создания регистров доноров костного мозга (гемопозитических стволовых клеток) необходимо провести типирование по локусам HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1 с высоким разрешением на уровне второго поля и выше.

Таким образом, полностью совместимый неродственный донор – донор, полностью совпадающий с пациентом не менее, чем по 12 из 12 HLA-генов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) с высоким разрешением на уровне второго поля и выше.

HLA-типирование с высоким (high) разрешением – это идентификация HLA-аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность полипептида HLA-антигена. Высокое разрешение идентифицирует аллели с разрешением не ниже второго поля (четыре цифры) – например, A*01:01, A*26:02.

Традиционно, HLA-типирование проводилось с использованием серологических методов. Однако этот тип анализа был заменен методами ДНК-типирования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования.

Типирование генов HLA методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) представляет собой одновременное (параллельное) прочтение последовательности нескольких миллионов разных фрагментов исходной ДНК. Преимуществом технологии NGS является секвенирование одноцепочечной молекулы ДНК в сочетании с большим количеством прочтений, что исключает возникновение гетерозиготных неоднозначностей.

Секвенирование осуществляется на генетическом секвенаторе MiSeq (Illumina Inc.) (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568). Метод секвенирования Illumina использует технологию секвенирования путем синтеза, параллельно детектируя присоединение флуоресцентно-меченых нуклеотидов к синтезируемой цепи ДНК в множестве молекулярных кластеров.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИЗДЕЛИИ

Остаточные риски / Нежелательные явления / Ограничения метода

□ В случае получения гомозиготного результата типирования рекомендуется проверить, действительно ли образец гомозиготный или содержит ли он второй аллель, который недостаточно представлен в данных (*Виттиг и др., Нуклеиновые кислоты Res. 2015 23 июня; 43(11): e70*).

□ Аллель HLA-DQB1*03:276N невозможно отличить от HLA-DQB1*03:01:01:01/10/20, поэтому он проявится как аллельная неоднозначность в образцах с аллелью HLA-DQB1*03:01:01:01, HLA-DQB1*03:01:01:10 или HLA-DQB1*03:01:01:20, так как последовательности указанных аллелей идентичны в ампликонах (*Штайнер Н.К., Хоу Л., Херли К.К.). Характеристика аллелей с большими делециями с использованием регион-специфичной экстракции. Hum Immunol. 2018 июнь; 79(6):491-493*).

Особые указания и меры предосторожности

□ Для обеспечения наилучшей производительности используйте наборы реагентов NGSgo-MX6-1 с материалами, реагентами и оборудованием, рекомендованными в разделе «Необходимые материалы, не предоставляемые производителем» и «Медицинские изделия

применяемые совместно».

- ☐ Использование веществ, отличных от указанных, подлежит валидации пользователем!
- ☐ Ресуспендирование или разбавление реагентов в объемах, которые отличаются от указанных в данной инструкции по применению, может привести к получению неправильных результатов, а посему настоятельно не рекомендуется.
- ☐ При работе с химическими веществами всегда носите специальный лабораторный халат, надевайте одноразовые перчатки и защитные очки.

Общие меры предосторожности в отношении окружающей среды

- ☐ Обратите внимание, что открытие пробирок после ПЦР может привести к выбросу продуктов амплификации в виде аэрозоля, который может контаминировать ваше рабочее место. По этой причине рабочие зоны для пре- и постамплификационных процедур следует разделить.
- ☐ В идеале пре- и постамплификационные процедуры следует проводить в отдельных помещениях.
- ☐ Ресуспендирование праймеров и приготовление локус-специфичной реакционной смеси для амплификации следует проводить в зоне для преамплификационных процедур. Термоциклирование и все последующие протоколы следует выполнять в зоне для постамплификационных процедур.
- ☐ Для проведения преамплификационных процедур используйте отдельный набор дозаторов. Настоятельно рекомендуется использовать микродозаторы с гидрофобными фильтрами.
- ☐ В случае контаминации лабораторные столы, приборы и дозаторы необходимо обеззаразить, например, 1%-ным раствором дезинфицирующего средства Distel в соответствии с инструкциями производителя. Контаминированные образцы и реагенты по возможности рекомендуется выбросить.
- ☐ Приготовьте и заморозьте небольшие аликвоты растворов праймеров. Настоятельно рекомендуется использовать свежую безнуклеазную воду из набора.

Общие химические меры предосторожности

- ☐ Исходные растворы для ПЦР также можно дезинфицировать посредством УФ-излучения. Однако данный метод трудоёмок, его эффективность затруднительно контролировать и поэтому невозможно гарантировать. Мы рекомендуем хранить растворы небольшими аликвотами и использовать для каждой ПЦР свежие аликвоты.

Валидация протокола и контроль качества

- ☐ Протокол прошел проверку в термоциклере Veriti (Рег. Удостоверение ФСЗ 2011/09244) для мультиплексной амплификации HLA-аллелей с использованием набора реагентов NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS).
- ☐ Валидация протокола выполнена с использованием набора реагентов NGSgo-MX6-1, совместимого с генетическим секвенатором Illumina, MiSeq (Illumina Inc.) (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568).
- ☐ Протокол прошел валидацию на использование геномной ДНК, выделенной из цельной крови человека.
- ☐ Протокол прошел валидацию с использованием медицинского изделия «Набор реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения».
- ☐ Перед внедрением протокола в целях HLA-типирования по методу NGS («секвенирование нового поколения») в вашей лаборатории выполните, пожалуйста, валидацию методов типирования на основе секвенирования с использованием стандартизированных молекулярно типированных образцов. Такие образцы (эталонные панели HLA) могут быть получены от Международной рабочей группы по антигенам

гистосовместимости IHWG (Питерсдорф И.В. и соавт., IHWG: международная рабочая группа по вопросам гистосовместимости при трансплантации гемопоэтических клеток. *Инт. Дж. Иммуногенет.* 2013;40(1):2-10) или института Кориелла (Беттинонни М. и соавт. *Характеристика 108 эталонных материалов геномной ДНК для 11 локусов антигенов лейкоцитов человека: Совместный проект GeT-RM. J Mol Diag* 2018, 20: 703-715), стандартизированной панели UCLA, Центр иммуногенетики, США, или любой другой доступной эталонной панели HLA.

Информация по технике безопасности

- При возникновении в процессе использования данного продукта серьёзного происшествия как можно скорее сообщите о нём компании «GenDx» в целях скорейшего уведомления соответствующего компетентного органа в вашей стране.
- Компания «GenDx» не оказывает поддержку при возникновении каких-либо проблем в результате несоблюдения настоящей «Инструкции по применению».

ПРИНЦИП МЕТОДА

Качественное определение аллелей HLA-генов (локусов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) в образцах ДНК, выделенной из цельной крови человека, на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS) проводится с применением выделенных из цельной крови человека образцов ДНК в несколько последовательных этапов, с применением различных медицинских изделий. Краткое описание этапов качественного определения аллелей HLA генов:

I этап:

Создание ампликонов HLA-аллелей с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS)

Набор реагентов NGSgo-MX6-1 состоит из реагентов для амплификации ПЦР, амплифицирующих гены системы человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). Реагенты обеспечивают мультиплексную амплификацию следующих генов HLA: HLA-A (полный ген), HLA-B (полный ген), HLA-C (полный ген), HLA-DRB1 (от экзона 2 до экзона 3), HLA-DQB1 (от экзона 2 до части экзона 4) и HLA-DPB1 (от экзона 2 до экзона 5).

Амплификацию, специфичную для локуса HLA, проводят в термоциклере (амплификаторе) с использованием смеси праймеров NGSgo-MX6-1, воды, матричной геномной ДНК и Мастер-микса GenDx-LongMix. Полученные ампликоны, специфичные для локусов HLA, используются в качестве исходного материала ДНК для набора реагентов NGSgo Library Full Kit.

II этап:

Фрагментация и лигирование адаптеров с использованием набора реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения

Компонент NGSgo-LibrX набора Library Full Kit состоит из реагентов для приготовления библиотек для амплифицированных продуктов ПЦР (ампликонов). В изделии NGSgo-LibrX используются разные ферменты для произвольной фрагментации и восстановления концов ампликонов. Данный шаг необходим для создания участков связывания для адаптеров, совместимых с платформой Illumina, которые лигируются с фрагментами ДНК при использовании реагентов для лигирования NGSgo-LibrX и адаптеров NGSgo-IndX. Адаптеры создают участки связывания для совместимых с платформой Illumina индексов и для праймеров для секвенирования. После лигирования адаптеров фрагменты ДНК отбираются по размеру и очищаются с помощью магнитных частиц GenDx-AMPure XP. Выбираются фрагменты ДНК длиной ~400 п.о. и более, а другие более короткие фрагменты или оставшиеся ферменты и соли удаляются.

III этап:

Индексирование с использованием набора реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения

Фрагменты ДНК, лигированные с помощью адаптеров, подвергаются двойному индексированию во время индексирующей ПЦР с использованием смеси для ПЦР NGSgo-LibrX HiFi PCR Mix и планшета NGSgo-IndX. Индексы состоят из праймеров индекса 1 (i7) и индекса 2 (i5), содержащих последовательности, необходимые для формирования кластеров и идентификации образца. После индексирования выполняется второй этап отбора фрагментов по размеру и очистки с использованием магнитных частиц. Индексированные библиотеки объединяются для создания одного пула библиотек, представляющего различные гены нескольких образцов.

IV этап:

Окончательный пул библиотек, созданный в протоколе 3D, можно секвенировать на платформе секвенирования Illumina. Платформа для секвенирования MiSeq (Illumina Inc.) (Пер. Удостоверение № РЗН 2014/1568), полностью совместима с набором реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit. По результатам секвенирования происходит качественное определение аллелей HLA-генов (локусов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) в образцах ДНК человека на высоком разрешении. Для проведения секвенирования обратитесь к Руководству по эксплуатации на генетический секвенатор MiSeq (Illumina Inc.) (Пер. Удостоверение № РЗН 2014/1568).

ОСНОВНЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Наименование компонента	Характеристика
Смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1	
Диаметр флакона в самой широкой части	12,9 мм ± 2,0 мм
Высота флакона с закрытой крышкой	47,0 мм ± 2,0 мм
Диаметр крышки	12,8 мм ± 2,0 мм
Высота крышки	5,8 мм ± 2,0 мм
Масса флакона с содержимым	1,6 г ± 0,2 г
Цвет крышки (колпачка)	зеленый
Мастер-микс GenDx-LongMix (4x)	
Диаметр флакона в самой широкой части	12,9 мм ± 2,0 мм
Высота флакона с закрытой крышкой	46,7 мм ± 2,0 мм
Диаметр крышки	12,8 мм ± 2,0 мм
Высота крышки	5,8 мм ± 2,0 мм
Масса флакона с содержимым	2,0 г ± 0,2 г
Цвет крышки (колпачка)	черный
Объем реагента во флаконе	414 мкл ± 50 мкл
Безнуклеазная вода (Nuclease-free H₂O)	
Диаметр флакона в самой широкой части	12,9 мм ± 2,0 мм
Высота флакона с закрытой крышкой	47,0 мм ± 2,0 мм
Диаметр крышки	12,8 мм ± 2,0 мм
Высота крышки	6,0 мм ± 2,0 мм
Масса флакона с содержимым	2,85 г ± 0,20 г
Цвет крышки (колпачка)	белый
Объем реагента во флаконе	1,25 мл ± 0,20 мл
Потребительская упаковка медицинского изделия	
Габаритные размеры потребительской упаковки с изделием	62 мм * 66 мм * 44 мм ± 5 мм
Масса потребительской упаковки с изделием	26 г ± 5 г

АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Примечание:

Аналитические характеристики медицинского изделия оцениваются, как характеристики единой аналитической системы для качественного определения аллелей HLA-генов по рабочим протоколам с применением всех совместно применяемых медицинских изделий, для качественного определения аллелей HLA-генов (локусов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) в образцах геномной ДНК, выделенной из цельной крови человека, на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS) на генетическом секвенаторе MiSeq (Illumina Inc.) (Пер. Удостоверение № РЗН 2014/1568) и получения HLA-генотипа пациента на высоком разрешении (на уровне второго поля).

Аналитические характеристики подтверждены с использованием следующих совместно применяемых медицинских изделий:

- Набор реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS)
- Набор реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения
- Термостат электрический для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК Veriti Thermal Cycler, с принадлежностями (Пер. Удостоверение ФСЗ 2011/09244)
- Генетический секвенатор MiSeq в вариантах исполнения: MiSeq, MiSeqDx (Пер. Удостоверение № РЗН 2014/1568)
- Набор реагентов ИВД MiSeqTM Dx v3 (MiSeqTM Dx Reagent Kit v3) для секвенирования нуклеиновых кислот (Пер. Удостоверение № РЗН 2020/13097)

Аналитические и функциональные рабочие характеристики

Предел обнаружения: 60 нг геномной ДНК

Предел обнаружения

Предел обнаружения был подтвержден с использованием 3 образцов геномной ДНК человека стандартизированной HLA панели IHWG с различной концентрацией. Результатом теста стало значение предела обнаружения в 60 нг геномной ДНК, для определения HLA-генотипа с высоким разрешением на уровне второго поля.

Аналитическая специфичность

Валидация аналитической специфичности, определяемой как способность к определению HLA-генотипа с высоким разрешением на уровне второго поля, выполнена с использованием образцов геномной ДНК человека стандартизированной HLA панели IHWG. Результаты сравнивались с подтвержденными результатами HLA-типирования каждого образца геномной ДНК человека стандартизированной HLA панели IHWG. Совпадение составило 100% для всех результатов HLA-типирования аллелей HLA-генов для локусов: A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1.

Прецизионность (повторяемость и воспроизводимость)

3 образца геномной ДНК человека стандартизированной HLA панели IHWG были протестированы для исследования повторяемости и воспроизводимости внутри одной партии и между партиями. Данные показали:

- 100% повторяемость результатов качественного определения аллелей HLA-генов (HLA-типирования) по локусам A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 с высоким разрешением на уровне второго поля.

- 100% воспроизводимость результатов качественного определения аллелей HLA-генов (HLA-типирования) по локусам A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 с высоким разрешением на уровне второго поля.

Интерференция

Наличие потенциально перекрестно реагирующих веществ никоим образом не влияет на амплификацию генов результаты качественного определения аллелей HLA-генов (HLA-типирования) по локусам A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 с высоким разрешением на уровне второго поля, на нижеследующих этапах:

Интерференция на этапе создания ампликонов (с применением набора реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS)):

- Следы этанола в образцах геномной ДНК до 5 % не интерферируют.
- Следы NaCl в образцах геномной ДНК в концентрации до 50 mM не интерферируют.
- Следы РНК в образцах геномной ДНК до 1,5 % не интерферируют.
- Следы белка (БСА) в образцах геномной ДНК до 1 мкг/мкл не интерферируют.

На этапе приготовления NGS библиотек (с применением набора реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения):

- Присутствие этанола в количествах 1 мкл после очистки влияет на количество, но не на качество библиотек, полученных с помощью набора реагентов NGSgo Library Full Kit.

Метрики качества метода NGS в ходе определения HLA-генотипа с высоким разрешением

Метрики качества определяются для каждого отдельного анализа при определении HLA-генотипа с высоким разрешением:

Картируемость

Картируемость описывает процент прочтений, который может быть присвоен локусу HLA. Средняя картируемость должна составлять >60%.

Размер вставки

Размер вставки является репрезентативным для размера фрагмента. Средний размер вставки должен составлять >150.

Средний максимальный уровень шума [экзон+]

Средний максимальный уровень шума [экзон+] должен составлять <12%.

Средняя наименьшая глубина прочтения (LRD) [Экзон+]

Средняя наименьшая глубина прочтения (LRD) [Экзон+] должна составлять > 150.

Среднее число несоответствий (MM) [экзон+]

Среднее число несоответствий (MM) [экзон+] должно быть равно 0, для всех известных аллелей из актуальной версии базы данных IMGT/HLA.

Среднее отношение дельта-сигнала к шуму (DSN) [экзон+]

Среднее отношение дельта-сигнала к шуму (DSN) [экзон+] должно составлять >10% для гетерозиготных аллелей. Для гомозиготных аллелей эта метрика качества не применяется.

Среднее значение предполагаемого второго аллеля (ESA) [экзон+]

Среднее значение предполагаемого второго аллеля (ESA) [экзон+] должно составлять >20% для гетерозиготных аллелей. Для гомозиготных аллелей эта метрика качества не применяется.

Клинические рабочие характеристики

Ожидаемые значения

- HLA-гены присутствует всегда и у всех людей, независимо от состояния заболевания.

Таким образом, ожидаемые значения для нормальной и поражённой популяций идентичны.

- Для медицинского изделия не ожидается никаких специфических ошибок в ходе качественного определения аллелей HLA-генов (HLA-типирования) по локусам A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 с высоким разрешением на уровне второго поля для исследуемой популяции.
- Медицинское изделие было проверено на образцах, которые охватывают большинство распространенных аллелей, присутствующих в популяциях людей во всем мире (см. Примечание ниже).

Положительное и отрицательное прогностическое значение.

Клиническое положительное прогностическое значение составляет 100 % по результатам набора реагентов в исследовательских центрах. Все исследуемые образцы были правильно типированы по обоим аллелям (истинно-положительные) и ни один из них не был типирован неправильно (ложноположительные). Результаты HLA-типирования были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

Клиническое отрицательное прогностическое значение составляет 100 % на основании одного отрицательного контроля, проведённого в исследовательских центрах, который по итогам испытания остался отрицательным (истинно-отрицательная), и клинических образцов, ни один из которых не дал отрицательного результата по итогам испытания (ложноотрицательная). Результаты HLA-типирования были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

Диагностическая чувствительность и специфичность

Диагностическая чувствительность и специфичность составляют 100% с учетом доверительного интервала (95% ДИ).

МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ СОВМЕСТНО

- Набор реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения
- Термостат электрический для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК Veriti Thermal Cycler, с принадлежностями (Рег. Удостоверение ФСЗ 2011/09244)
- Генетический секвенатор MiSeq в вариантах исполнения: MiSeq, MiSeqDx (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568)
- Набор реагентов ИВД MiSeqTM Dx v3 (MiSeqTM Dx Reagent Kit v3) для секвенирования нуклеиновых кислот (Рег. Удостоверение № РЗН 2020/13097)

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ

- ☐ Охлаждающий штатив или лёд
- ☐ Дозаторы и наконечники с гидрофобными фильтрами
- ☐ Термоциклер
- ☐ Микроцентрифуга
- ☐ Вортекс
- ☐ Пробирки или планшеты для ПЦР (используйте тонкостенные пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл, рекомендованные производителем термоциклера)

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ. ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП

Тип анализируемого образца

Образец геномной ДНК человека, выделенный из цельной венозной крови человека с КЗ-ЭДТА в качестве антикоагулянта.

Сбор образцов крови

Цельную венозную кровь человека можно собирать, используя пробирки для сбора крови с КЗ-ЭДТА в качестве антикоагулянта.

Внимание!

Выделение ДНК

Рекомендуется использовать коммерческий набор для выделения ДНК, например комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» по ТУ 9398-003-01897593-2009 (РУ ФСР 2009/05220 от 05.03.2019 г.).

Подготовка образцов

Медицинское изделие используется с образцами геномной ДНК человека, выделенными из цельной крови с КЗ-ЭДТА. Не используйте образцы крови с гепарином, поскольку это может привести к ингибированию реакции ПЦР. Образцы крови должны быть собраны в соответствии с местными нормативами. Образцы ДНК можно хранить в течение 1 недели при температуре 2-8°C, но для получения более точных результатов теста рекомендуется использовать свежие образцы ДНК.

Важные примечания перед началом работы

- ☐ Выделенная геномная ДНК должна иметь соотношение A260/280 порядка ~1,8.
 - ☐ При необходимости ДНК перед использованием следует развести в безнуклеазной воде.
 - ☐ Оптимальное количество матричной ДНК для использования в реакции составляет 120 нг. Однако без ущерба для результатов можно использовать матричную ДНК в диапазоне 60–180 нг (объем 1–3 мкл).
 - ☐ При использовании менее 60 или более 180 нг геномной ДНК существует риск несбалансированной амплификации аллелей или локусов.
 - ☐ В целях упрощения процесса проведите валидацию вашей процедуры выделения ДНК для обеспечения использования установленного объема в размере 120 нг ДНК.
- Образцы крови следует собирать в пробирки ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) в качестве антикоагулянта. НЕ используйте гепаринизированные образцы. Гепарин оказывает ингибирующее действие на ПЦР (Yokota M, Tatsumi N, Nathalang O, Yamada T, Tsuda I. Влияние гепарина на полимеразную цепную реакцию для лейкоцитов крови. J Clin Lab Anal. 1999;13(3):133-40.).

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРОТОКОЛЫ)

ПРОТОКОЛ 1. АМПЛИФИКАЦИЯ

Важные примечания перед началом анализа

- ☐ Выделенная геномная ДНК человека должна иметь соотношение A260/280 порядка ~1,8.
- ☐ При необходимости ДНК перед использованием следует развести в безнуклеазной воде.
- ☐ Оптимальное количество матричной ДНК для использования в реакции составляет 120 нг. Однако без ущерба для результатов можно использовать матричную ДНК в диапазоне 60–180 нг (объём 1–3 мкл).
- ☐ При использовании менее 60 или более 180 нг геномной ДНК существует риск несбалансированной амплификации аллелей или локусов.
- ☐ В целях упрощения процесса проведите валидацию вашей процедуры выделения ДНК для обеспечения использования установленного объёма в размере 120 нг ДНК.
- ☐ Образцы цельной венозной крови человека следует собирать в пробирки с КЗ-ЭДТА в качестве антикоагулянта. НЕ используйте гепаринизированные образцы. Гепарин оказывает ингибирующее действие на ПЦР. (Yokota M, Tatsumi N, Nathalang O, Yamada T, Tsuda I. Влияние гепарина на полимеразную цепную реакцию для лейкоцитов крови. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(3):133-40.).

Подготовка праймеров

- ☐ Перед использованием визуально убедитесь в наличии оранжевого сухого осадка праймеров. Центрифугируйте пробирку с праймерами не менее одной минуты до её первого открытия и убедитесь, что оранжевый осадок праймеров осел на дно пробирки.
- ☐ Ресуспендируйте осадок праймеров в 160 мкл безнуклеазной воды, входящей в состав набора.
- ☐ Вертикально переверните пробирку несколько раз, тщательно перемешивайте на вихре и центрифугируйте её содержимое в течение одной минуты. Повторите данный этап не менее двух раз.

Протокол

1. Проводите все реакции на холодном штативе или с использованием льда.
2. Разморозьте Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) (черный колпачок), безнуклеазную воду (белый колпачок) и смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 (зелёный колпачок).
3. Тщательно смешайте реагенты и коротко отцентрифугируйте их перед использованием.
4. Приготовьте реакционную смесь согласно данным, указанным в таблице 1. Объем реакционной смеси должен быть на ~10% больше, чем требуется для проведения общего количества анализов.

Важно: Включите отрицательный контроль без матричной нуклеиновой кислоты в целях обнаружения возможной контаминации.

Примечание: рекомендуемая скорость нагрева/охлаждения составляет 100% для термоциклера Veriti (Рег. Удостоверение ФСЗ 2011/09244).

Таблица 1. Состав реакционной смеси для амплификации HLA

Безнуклеазная вода (Nuclease-free H ₂ O) (белый колпачок)	6,75–8,75 мкл
Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) (чёрный колпачок)	3,75 мкл
Смесь праймеров NGSgo-MX6-1 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 (зелёный колпачок)	1,5 мкл
Геномная ДНК (~120 нг)	1–3 мкл

- Тщательно перемешайте реакционную смесь и кратковременно отцентрифугируйте.
 - Внесите реакционную смесь по всем ПЦР-пробиркам. Соответствующий объем составляет 15 мкл минус количество ДНК, добавляемой на следующем этапе.
 - Добавьте 1–3 мкл геномной ДНК (~ 120 нг) во все пробирки с реакционной смесью.
 - Запрограммируйте термоциклер с нагреваемой крышкой в соответствии с инструкциями производителя, соблюдая условия, как указано в таблице 2.
- Важно:** не осуществляйте горячий старт.

Таблица 2. Протокол циклирования амплификации

Первичная денатурация		95 °C	3 мин
25 циклов 3-этапный цикл	Денатурация	95 °C	15 сек
	Отжиг праймеров	65 °C	30 сек
	Элонгация	68 °C	5 мин
	Финальная элонгация	68 °C	10 мин
Охлаждение		15 °C	∞

Ампликоны можно хранить не менее 3,5 месяцев при температуре до 8 °C.

Ампликоны можно использовать для HLA-типирования при секвенировании следующего поколения (NGS) в образце, используя их в качестве исходного материала для медицинского изделия «Набор реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS), варианты исполнения».

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СЕКВЕНИРОВАНИЮ

Используйте 2 мкл HLA-ампликонов, полученных с помощью набора реагентов NGSgo-MX6-1 в качестве исходного материала для приготовления библиотеки (протокол 3), которые должны быть в диапазоне от 50 до 1000 нг (оптимально 250 нг).

Концентрацию ампликонов в каждом образце можно нормализовать таким образом, чтобы использовать в качестве стандартного внесения 250 нг. Однако количественная оценка ампликонов не требуется, так как 2 мкл должны равняться оптимальному количеству внесения порядка ~250 нг.

Окончательный пул NGS библиотек, созданный с помощью набора NGSgo Library Full Kit, можно секвенировать на платформе секвенирования Illumina. Платформа для секвенирования MiSeq (Illumina Inc.) (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568), полностью совместима с набором реагентов для приготовления библиотек и индексирования NGSgo Library Full Kit. По результатам секвенирования происходит качественное определение аллелей HLA-генов (локусов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 и DPB1) в образцах ДНК человека на высоком

разрешении. Для проведения секвенирования обратитесь к Руководству по эксплуатации на генетический секвенатор MiSeq (Illumina Inc.) (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568). Для секвенирования на генетическом секвенаторе MiSeq (Illumina) (Рег. Удостоверение № РЗН 2014/1568) выполните парно-концевое секвенирование с использованием реагентов для секвенирования (Набор реагентов ИВД MiSeq™ Dx v3 (MiSeq™ Dx Reagent Kit v3) для секвенирования нуклеиновых кислот. Рег. Удостоверение № РЗН 2020/13097).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И АНАЛИЗУ ДАННЫХ

Для определения HLA-генотипа и метрик качества метода NGS в ходе определения HLA-генотипа с высоким разрешением рекомендуется использовать программное обеспечение «NGSengine». Программное обеспечение в полностью автоматизированном режиме определяет HLA-генотип на основании информации, приведенной в открытой международной базе данных IMGT/HLA.

Идентификация аллелей/генотипов осуществляется полностью автоматически, ручное назначение аллелей и разрешение неоднозначностей не требуется.

Идентифицируются аллели, включенные в актуальную версию базы данных IMGT HLA.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕИСПРАВНОСТИ И МЕТОДЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Мастер-микс GenDx-LongMix (4x) не добавили в смесь для ПЦР или не перемешали должным образом при добавлении	Повторите амплификацию, обращая внимание на добавление и смешивание реакционной смеси для амплификации.
Низкий выход ампликонов	Повторно определите количество ДНК и повторите ПЦР с внесением 120-180 нг ДНК. В качестве альтернативы проведите 30 циклов ПЦР. Выполнение 30 циклов не следует использовать в качестве стандартной процедуры, так как это может привести к возникновению шума в локусах I класса.
Некачественная или деградировавшая геномная ДНК	Проведите анализ геномной ДНК в 1% агарозном геле для оценки качества. Чистая ДНК должна иметь соотношение A260/280 порядка ~1,8
Неоптимальный баланс аллелей	Повторите ПЦР с более высокой входной концентрацией ДНК (120-180 нг).
Неоптимальный баланс аллелей DQB1	Повторите амплификацию
Наличие считанных HLA-Y в данных секвенирования	Иногда возможно обнаружение HLA-Y на низких уровнях. В случае интерференции HLA-Y с данными HLA-A повторно проанализируйте данные по справочной базе данных HLA-Y, чтобы провести различие между считанными HLA-A и HLA-Y.

СОГЛАШЕНИЕ ОБ ОГРАНИЧЕННОЙ ЛИЦЕНЗИИ

Использование данного изделия означает согласие любого покупателя или пользователя наборов реагентов GenDx NGSgo-MX6-1 со следующими условиями:

□ Наборы реагентов NGSgo-MX6-1 можно применять исключительно в соответствии с инструкцией по применению NGSgo-MX6-1. Компания «GenDx» не предоставляет на основании своих прав на интеллектуальную собственность каких-либо лицензий на использование или компонентов данного набора или их совместное использование с любыми иными компонентами, не входящими в состав данного набора, за исключением случаев, указанных в документе «Инструкция по применению» для GenDx NGSgo-MX6-1 и дополнительных протоколах, размещённых на сайте www.GenDx.com.

- ☐ Компания «GenDx» не даёт гарантий (кроме гарантий, однозначно указанных в лицензиях) того, что данный набор и/или его использование не нарушают права третьих лиц.
- ☐ Лицензия на данный набор и его компоненты предполагает их одноразовое использование, поэтому их повторное использование, восстановление или перепродажа запрещены.
- ☐ Компания «GenDx» напрямую отказывается от любых других лицензий (в прямой или косвенной форме), за исключением однозначно указанных.
- ☐ Покупатель и пользователь программного обеспечения согласны не предпринимать и не разрешать другим лицам предпринимать любые действия, которые могут привести к или способствовать любым вышезапрещённым действиям. Компания «GenDx» может потребовать в судебном порядке соблюдения ограничений настоящего Соглашения об ограниченной лицензии в любом суде, при этом должна возместить все свои расходы на расследование и судебные издержки, в т.ч. на оплату услуг адвоката в любом иске по обеспечению соблюдения настоящего Соглашения об ограниченной лицензии или любого из своих прав интеллектуальной собственности на программное обеспечение.
- ☐ Последние обновления условий лицензии см. на сайте www.GenDx.com.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерильность не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТОВ, КОТОРЫМ СООТВЕТСТВУЕТ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

NEN-EN-ISO 13485:2016/C12:2018	Медицинские изделия. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования (ISO 13485:2016)	2018
NEN-EN-ISO 19011	Руководящие указания по аудиту систем менеджмента	2018
NEN-EN-ISO 22301+CLN1	Социальная и гражданская безопасность	2019
NEN-EN 13612:2002/C1:2003	Оценка эффективности медицинских изделий для диагностики in vitro	2003
NEN-EN-ISO 14971:2019	Медицинские изделия. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям	2019
NPR-CEN-ISO / TR 24971:2020 en	Медицинские изделия. Руководство по применению стандарта ISO 14971 (ISO/TR 24971:2020,IDT)	2020
NEN-EN-ISO 15223-1:2016(Cor. 2017-04)	Изделия медицинские. Символы, используемые на этикетках медицинских изделий, в маркировке и информации, предоставляемой производителем. Часть 1	2016
NEN-EN-ISO 18113-1:2011	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 1: Термины, определения и общие требования (ISO 18113-1:2009,IDT)	2011
NEN-EN-ISO 18113-2:2011	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 2: Реагенты для диагностики in	2011

	vitro для профессионального использования (ISO 18113-2:2009, IDT)	
NEN-EN-ISO 23640:2015	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro (ISO 23640:2011, IDT)	2015
Регламент (ЕС) № 1272/2008	Классификация, маркировка и упаковка веществ и смесей	2008
NEN ISO 20916: 2019	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Исследования клинических характеристик с использованием образцов человека. Надлежащая практика исследований +	2019
NPR-CEN-ISO / TR 20416: 2020 en	Медицинские изделия. Надзор изготовителей после размещения продукции на рынке	2020
IEC 62366-1:2015+A1:2020-CSV en	Медицинские изделия. Часть 1: Проектирование медицинских изделий с учётом эксплуатационной пригодности	2020
NPR-IEC/TR 62366-2:2016 en	Медицинские изделия. Часть 2: Руководство по применению проектирования с учётом эксплуатационной пригодности к медицинским изделиям	2020
NEN-EN-ISO 9000:2015 en	Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь	2015
SOR/98-282	Положение об эксплуатации медицинских изделий (Канада)	Июнь, 2019
РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 2017/746	Медицинские изделия для диагностики in vitro	2017
Резолюция RDC № 16 (Бразилия)	Утверждает Технический регламент по надлежащей производственной практике медицинских изделий и изделий для диагностики in vitro и содержит другие положения.	2013
РЕЗОЛЮЦИЯ – RDC № 23 (Бразилия)	Правила обязательного выполнения и отчётности о действиях в отношении изделий владельцами регистрации изделий медицинского назначения в Бразилии.	2012
РЕЗОЛЮЦИЯ – RDC № 36 (Бразилия)	Описывает классификацию рисков, системы кадастрового и регистрационного контроля, а также требования к маркировке и инструкции по применению изделий для диагностики in vitro, включая их инструменты, а также содержит другие положения.	2015
РЕЗОЛЮЦИЯ – RDC № 56 (Бразилия)	рассматривает необходимость наличия минимальных требований для подтверждения безопасности и эффективности изделий медицинского назначения;	2001
РЕЗОЛЮЦИЯ – RDC № 67 (Бразилия)	Положения, касающиеся надзора после размещения продукции на рынке, применимые к владельцам регистрации изделий медицинского назначения в Бразилии.	2009

УТИЛИЗАЦИЯ И УНИЧТОЖЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

При использовании в медицинских учреждениях утилизировать по классу А или Б (СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому

водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»). Утилизация изделия должна производиться в соответствии с требованиями местного, регионального и национального законодательства.

Неиспользованные наборы, у которых закончился срок годности, а также компоненты наборов, должны быть утилизированы как медицинские отходы класса А.

ГАРАНТИЙНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Производитель гарантирует соответствие характеристик медицинского изделия заявленным в эксплуатационной документации при условии применения изделия в соответствии с инструкцией и по назначению, предусмотренному производителем.

По всем вопросам, для получения технической консультации и поддержки, а также подачи рекламаций следует обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Акционерное общество «БиоХимМак Диагностика» (АО «БиоХимМак Диагностика»)

119192, г Москва, Ломоносовский проспект, дом 29, корпус 1, комната 3, этаж 1, помещение IV

тел.: (495) 647-27-40

Веб-сайт: www.biochemmack.ru

/логотип/
«Германс энд Шаттеваер Нотариссен»

Ссылка: DU/RGE (02 декабря 2022 г.)

Документ: 2022.0086.20

ЛЕГАЛИЗАЦИЯ

Я, Ингеборг Маргарит Дюверман, нотариус, действующий в системе гражданского права, практикующий в г. Утрехте, Нидерланды, удостоверяю в целях легализации подпись Витсе Малдера, действующего в качестве управляющего директора частной компании с ограниченной ответственностью: «Геном Диагностикс Б.В.» (Genome Diagnostics B.V.), зарегистрированной в соответствии с законодательством Нидерландов, юридический адрес в г. Утрехте, фактический адрес: Ялелан 48, 3584 CM Утрехт, указанной в Торговом реестре Голландской торговой палаты под номером: 30202468, далее по тексту: Компания.

1. Настоящая легализация относится к подписи на прилагаемых документах, а также к полномочиям подписавшегося лица.

2. Приложение прошло стандартную процедуру. Кроме того, на каждой странице имеется печать нотариуса, оттиск которой теряется, когда с содержащего печать документа делается копия.

Личность Витсе Малдера была удостоверена мной, нотариусом по гражданским делам, на основании паспорта. В соответствии с выпиской из Торгового реестра Голландской торговой палаты в настоящий момент Витсе Малдер уполномочен представлять компанию «Геном Диагностикс Б.В.» (Genome Diagnostics B.V.) единолично.

Значение легализации строго ограничено проверкой личности и подтверждения в отношении подписи, а также полномочий подписавшего.

Содержание подписанного документа и правовые последствия, возникающие из него, мной как нотариусом по гражданским делам, оценены не были.

Общие положения и условия компании «Германс энд Шаттеваер Нотариссен Н.В.», зарегистрированной в г. Утрехте, Нидерланды, применяются к нашим услугам. Общие положения и условия переданы в канцелярию федерального окружного суда в г. Утрехте, Нидерланды, под номером 37/2013.

Утрехт, Нидерланды, 02 декабря 2022 г.

(подпись)

И.М. Дюверман

«Германс энд Шаттеваер Нотариссен Н.В.»
www.herschut.nl

Логотип/ GenDx

02.12.2022 г.

Для предоставления в компетентные органы здравоохранения в Российской Федерации

Настоящим я подтверждаю, что содержание инструкции по применению медицинского изделия «Набор реагентов для мультиплексной амплификации HLA-аллелей NGSgo-MX6-1 для типирования генов HLA на высоком разрешении методом секвенирования следующего поколения (NGS)» является действительным и верным.

Компания «Геном Диагностикс Б.В.» (Genome Diagnostix B.V.) Ялелан 48, 3584 CM Утрехт, Нидерланды, является официальным производителем изделия, указанного в инструкции по применению.

От имени компании «Геном Диагностикс Б.В.»:

Штамп: GenDx

Ялелан 48, 3584 CM Утрехт

Нидерланды

Торговый реестр: 30202468 | НДС: NL814323194b01

Подпись

Витсе Малдер, доктор наук

Управляющий директор

«GenDx» | «Александр Нуман Билдинг» | Ялелан 48 | 3584 CM Утрехт | Нидерланды

Телефон: +31 (0) 30 252 3799 | info@gendx.com | www.GenDx.com

Международный номер банковского счёта: NL73 RABO 0311 3449 76 | БИК: RABONL2U | НДС: NL814323194B01

Торговый реестр: 30202468 | «GenDx» является зарегистрированной торговой маркой компании «Геном Диагностикс Б.В.»

персонализация
диагностики

Далее следует текст на русском языке

Переводчик

Троицкая О.Н.

Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого января две тысячи двадцать третьего года

Я, Кузнецова Наталья Ириковна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Троицкой Олеси Николаевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/217-н/77-2023-2-71

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

Н.И. Кузнецова



ОБРАТНУЮ СТОРОНУ,
ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ 84 ЛИС 10
Нотариус Губайдуллин

