September 2018

Wichtige Korrekturmaßnahme zu Ihrem CoaguChek® System und den Teststreifen CoaguChek® XS PT Test sowie CoaguChek® XS PT Test PST.
Bitte lesen Sie dieses Schreiben aufmerksam durch!

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

um gewährleisten zu können, dass Ihre mit einem CoaguChek® System gemessenen INR-Werte mit den Werten anderer Geräte (z. B. Laborsysteme, Messsysteme in der Arztpraxis/Klinik) vergleichbar sind, kalibrieren wir unsere Teststreifen am Standard der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Dieser Standard wurde 2016 überarbeitet. Zwar sind Hersteller nicht verpflichtet, auf den neuesten Standard zu normieren, als Vorreiter in der Therapiekontrolle von Gerinnungshemmern (sogenannte „Blutverdünner“) hat sich Roche Diagnostics jedoch dafür entschieden.

In den letzten Wochen erhielt Roche Diagnostics zunehmend Beschwerden über Abweichungen gegenüber Laborverfahren. Um die Ursache der beobachteten Unterschiede zu ergründen, haben wir eine umfassende Untersuchung durchgeführt.

Diese hat Folgendes ergeben:

- Bei Werten zwischen **0,8 und 4,5** INR: Es gibt **keine signifikanten Unterschiede** und Ihr CoaguChek® System arbeitet zuverlässig.
- Bei Werten über **4,5** INR: Es kam zu **größeren Abweichungen** gegenüber den Laborverfahren als erwartet.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH | Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim | CoaguChek® Kunden Service Center | Tel. +49 800 723-8655

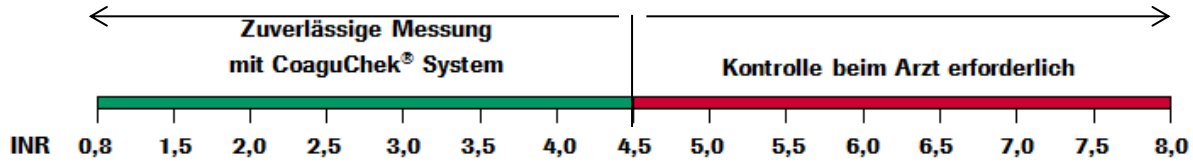
Roche Diagnostics Deutschland GmbH; Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49 621 759 0; Telefax +49 621 759 2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 708167 - Geschäftsführung: Christian Paetzke - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Severin Schwan

Was bedeutet das für Sie?

Alle Patienten haben einen sogenannten ‚therapeutischen Bereich', der eingehalten werden sollte. Dieser richtet sich nach der Indikation, für die Sie Ihren ‚Blutverdünner' erhalten (z. B. Vorhofflimmern, Herzklappe, venöse Thromboembolie usw.). Keiner der medizinisch eingesetzten therapeutischen Bereiche übersteigt den erwähnten INR-Wert von 4,5. **Daher liefert Ihr System für Ihren jeweiligen therapeutischen Bereich zuverlässige Ergebnisse.**

Sie können Ihr CoaguChek® Gerät wie gewohnt verwenden, jedoch mit einer Einschränkung: **Wenn Sie Messwerte über 4,5 INR erhalten, sollten Sie Ihren Arzt umgehend um einen zusätzlichen Test nach einem Laborverfahren bitten, damit die weitere Medikation festgelegt werden kann.**



Welche Teststreifenchargen sind betroffen?

Teststreifen der folgenden Chargen dürfen bis zu einem INR von 4,5 verwendet werden. Übersteigen die angezeigten INR-Werte 4,5, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Produkt	REF-NUMMER	Chargennummer (nur gültig bis 4,5 INR)
CoaguChek® XS PT Test	04625315003 04625315016 04625358003 04625358016 04625374190	#272167 – 334498
CoaguChek® XS PT PST Test	07671679190 07671687003 07671687016 07762798003 07762798016	#272167 – 334498

Tabelle 1: Von der Einschränkung betroffene Chargennummern

Gilt diese Einschränkung für immer?

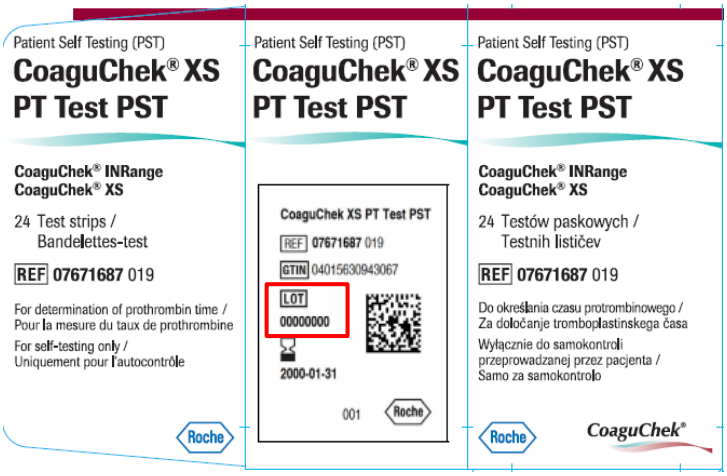
Nein – Roche Diagnostics hat bereits damit begonnen, neue CoaguChek® Teststreifen herzustellen, für die diese Einschränkung nicht mehr gilt. Diese Streifen werden **Anfang/Mitte Oktober 2018** wie folgt erhältlich sein:

REF-NUMMER	Produktbezeichnung	Chargennummer (Code Chip)	Verfügbarkeit im Bestand (Mannheim)
07671679190	CoaguChek® XS PT Test PST, 6 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07671687003	CoaguChek® XS PT Test PST, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07671687016	CoaguChek® XS PT Test PST, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07762798003	CoaguChek® XS PT Test PST, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07762798016	CoaguChek® XS PT Test PST, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
04625374190	CoaguChek® XS PT Test, 6 Tests Intern.	≥ 334499 (S_344)	KW 40
04625358003	CoaguChek® XS PT Test, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625358016	CoaguChek® XS PT Test, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625315003	CoaguChek® XS PT Test, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625315016	CoaguChek® XS PT Test, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40

Tabelle 2: Verfügbarkeit der neuen Chargen

Woher weiß ich, welche CoaguChek® Teststreifencharge/Code-Chip-Nummer ich habe?

Die Chargennummer befindet sich auf dem Etikett, welches bei der Herstellung auf der Teststreifenschachtel angebracht wird:



LOT: Chargennummer

Die Code-Chip-Nummer ist auf die Code-Chips aufgedruckt (wie unten gezeigt).

Code-Chip-Nummer

An wen kann ich mich bei weiteren Fragen wenden?

Sie erreichen den Kunden Service Center von Roche Diagnostics Deutschland GmbH unter folgender Telefonnummer: **0800 723-8655.** (kostenfrei, Montag bis Freitag, 8:00 bis 18:00 Uhr).

Hiermit entschuldigen wir uns für eventuell entstandene Unannehmlichkeiten.

Freundliche Grüße

Roche Diagnostics Deutschland GmbH

i. V. [redacted]

i. V. [redacted]

September 2018

Wichtige Korrekturmaßnahme zu Abweichung hoher (> 4,5) CoaguChek® INR-Werte durch Kalibrierung am Referenzstandard (GPMrTF16V2)

Produktname/GMMI	CoaguChek® XS PT Test PST	07671679xxx, 07671687xxx, 07762798xxx
	CoaguChek® XS PT Test	04625374xxx, 04625358xxx, 07797826xxx 04625315xxx
	CoaguChek® PT Test	06688721xxx
System	CoaguChek® XS-System CoaguChek® INRange-System CoaguChek® XS Plus-System CoaguChek® XS Pro-System CoaguChek® Pro II-System	
Produktionskennung (Ch.-B./Seriennr.)	CoaguChek® XS PT Test PST	von #272167xx (S_303) bis #334498xx (S_343)
	CoaguChek® XS PT Test	von #272167xx (S_303) bis #334498xx (S_343)
	CoaguChek® PT Test	von #272170xx (S_054) bis #353606xx (S_061)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie darüber informieren, dass sich Roche Diagnostics entschieden hat, die Teststreifen CoaguChek® PT, XS PT und XS PT PST zeitweise wieder am bisherigen WHO-Standard rTF*/09 zu re-

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
CoaguChek®
Kunden Service Center
Tel. +49 800 723-8655

Roche Diagnostics Deutschland GmbH; Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49 621 759 0; Telefax +49 621 759 2890
Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 708167 - Geschäftsführung: Christian Paetzke - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Severin Schwan

**(rTF = rekombinantes humanes Thromboplastin/rekombinanter humaner Gewebefaktor)*

kalibrieren. Gleichzeitig können wir Ihnen bestätigen, dass alle am letzten WHO-Standard rTF/16 kalibrierten CoaguChek® Teststreifen, die bereits im Umlauf sind (siehe dazu die oben aufgeführten Chargenbezeichnungen), bei Ergebnissen **bis zu 4,5 INR** sicher verwendet werden können.

Situationsbeschreibung

Seit der Markteinführung von CoaguChek® wurden die Teststreifen gegen einen WHO-Referenzstandard für humanes Thromboplastin kalibriert. 2016 führte die WHO mit rTF/16 ein neues Referenz-Thromboplastin ein. Kalibriert ist dieser neue WHO-Referenzstandard auf INR-Werte zwischen 1,5 und 4,5 INR und basiert auf humanem Gewebefaktor. Im Vergleich zum bisherigen WHO-Standard (rTF/09) führt er zu leicht erhöhten INR-Werten und hat einen höheren International Sensitivity Index (ISI)[1]:

WHO-Standard	ISI
rTF/09	1,08
rTF/16	1,11

Tabelle 1: ISI-Werte der WHO-Standards

Als Weltmarktführer für Point-of-Care-Produkte hat Roche Diagnostics beschlossen zum neuen WHO-Standard zu wechseln, und hatte als eines der ersten Unternehmen im Januar 2018 damit begonnen, CoaguChek® Teststreifen auszuliefern, die gegen den neuen WHO-Standard (rTF/16) kalibriert sind.

In den letzten Wochen erhielt Roche Diagnostics eine erhöhte Anzahl an Beanstandungen bezüglich Messwert-Abweichungen der CoaguChek® Teststreifen gegenüber Roche-fremden Kontrollen und Laborverfahren. Um die Ursache der beobachteten Messwert-Abweichungen zu ergründen, haben wir eine umfassende Untersuchung durchgeführt.

Unsere Ergebnisse:

- **Für Werte bis 4,5 INR,** die auch vom neuen WHO-Standard (rTF/16) abgedeckt werden (1,5-4,5 INR), zeigten die neuen CoaguChek® Teststreifen gegenüber den am vorherigen WHO-Standard (rTF/09) kalibrierten Teststreifen eine Abweichung von 6 % in internen Validierungsstudien.

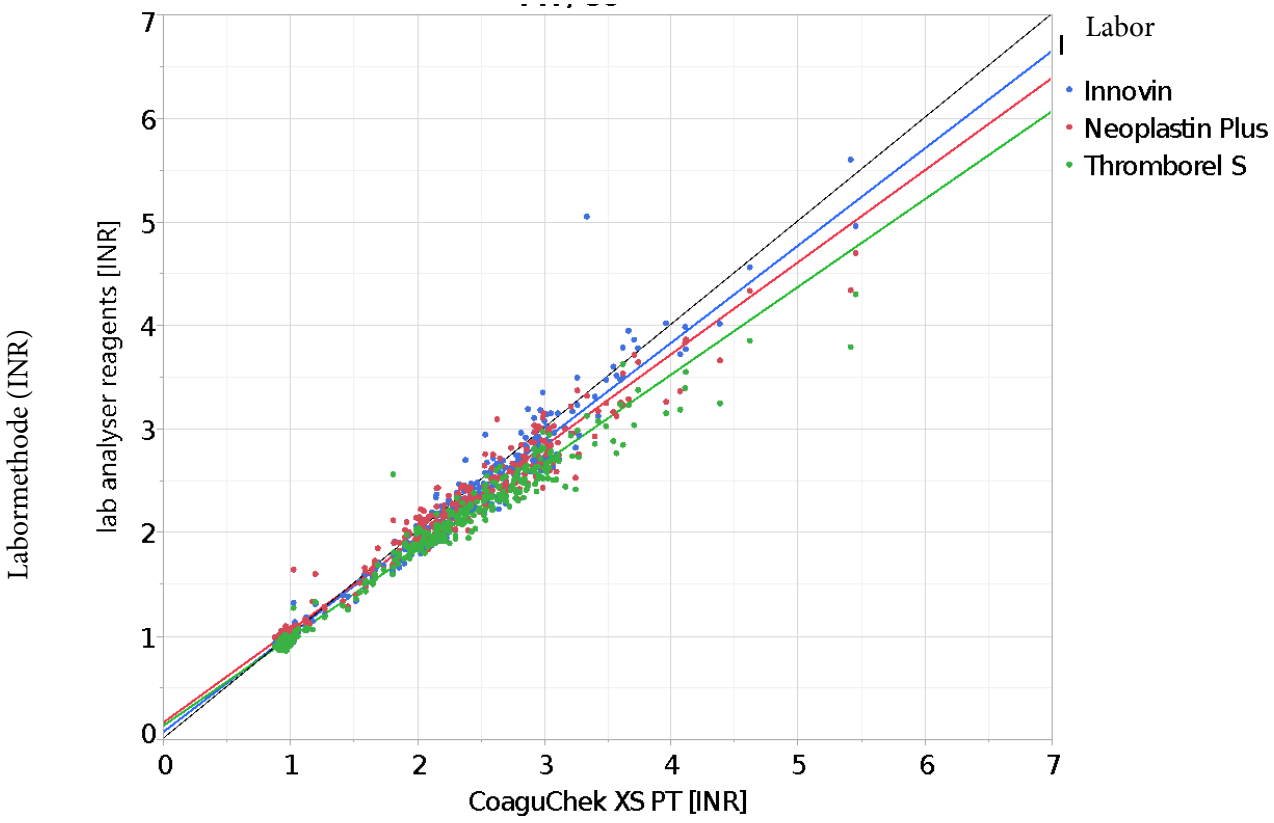
- **Bei Werten größer 4,5 INR** wurde eine unerwartet ansteigende positive Abweichung festgestellt.

[1] van den Besselaar AMHP, Chantarangkul V, Angeloni F, Binder NB, Byrne M, Dauer R, Gudmundsdottir BR, Jespersen J, Kitchen S, Legnani C, Lindahl TL, Manning RA, Martinuzzo M, Panes O, Pengo V, Riddell A, Subramanian S, Szederjesi A, Tantanate C, Herbel P, Tripodi A. International collaborative study for the calibration of proposed International Standards for thromboplastin, rabbit, plain, and for thromboplastin, recombinant, human, plain. J Thromb Haemost 2018; 16: 142-9.

- Aufgrund dieser Ergebnisse und gemäß der WHO-Standard-Validierung wurde entschieden, die Nutzung der aktuellen CoaguChek® Teststreifen (XS PT, XS PT PST, PT) (rTF/16) **auf INR Werte bis 4,5 INR einzuschränken.**

- Grundsätzlich können mehrere Faktoren, wie zum Beispiel Chargenvarianzen oder Prä-Analytik (z. B. Probenröhrchen), einen signifikanten Einfluss auf die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Methoden/Verfahren (siehe untenstehende Grafik) ausüben.

Labormethode vs. CoaguChek® XS (gegen rTF/09 kalibriert)



Grafik: Roche Diagnostics, extern Masterlot Kalibration-Studie CoaguChek® XS PT, 2017

- Bei den auf den bisherigen WHO-Standard rTF/09 bezogenen älteren CoaguChek® Teststreifen kam es **nicht** zu Abweichungen. Die meisten Laborverfahren sind noch am bisherigen (rTF/09) WHO-Standard kalibriert.

- Interne Analysen der Beanstandungen haben gezeigt, dass nach einer Therapieveränderung (Anpassung der Dosierung, zusätzliche Medikation, Aussetzen der Medikation) die Testfrequenz nicht immer angepasst wurde. Aus diesem Grund empfehlen wir, den internationalen medizinischen Leitlinien bezüglich einer Erhöhung der Testfrequenz nach Therapieänderungen zu folgen.

Maßnahmen durch Roche Diagnostics

Da für INR-Bereiche > 4,5 INR ein medizinisches Risiko aufgrund unzureichender Therapieentscheidungen nicht auszuschließen ist, wurde entschieden, die Kalibrierung für **kommende** CoaguChek® Teststreifenchargen nach dem bisherigen WHO-Standard (rTF/09) neu zu berechnen. Die aktuellen, am neuen WHO-Standard rTF/16 kalibrierten CoaguChek® Teststreifen können jedoch zwischenzeitlich für INR-Werte bis zu 4,5 INR **weiterverwendet** werden. Bei **allen mit CoaguChek® Teststreifen der betroffenen Chargennummern gemessenen Werten über 4,5 INR müssen die unten aufgeführten Anwenderseitigen Maßnahmen befolgt werden.**

Die ersten wieder an rTF/09 kalibrierten Teststreifen werden **Anfang/Mitte Oktober** mit den folgenden Chargennummern und Verfügbarkeiten erhältlich sein:

REF-NUMMER	Produktbezeichnung	Chargennummer (Code Chip)	Verfügbarkeit im Bestand
07671679190	CoaguChek® XS PT Test PST, 6 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07671687003	CoaguChek® XS PT Test PST, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07671687016	CoaguChek® XS PT Test PST, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07762798003	CoaguChek® XS PT Test PST, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
07762798016	CoaguChek® XS PT Test PST, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
04625374190	CoaguChek® XS PT Test, 6 Tests International	≥ 334499 (S_344)	KW 40
04625358003	CoaguChek® XS PT Test, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625358016	CoaguChek® XS PT Test, 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625315003	CoaguChek® XS PT Test, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 42
04625315016	CoaguChek® XS PT Test, 2 x 24 Tests	≥ 334499 (S_344)	KW 40
06688721003	CoaguChek® PT Test, 2 x 24 Tests	≥ 361433 (S_062)	KW 42

Tabelle 2: Verfügbarkeit rTF/09-Chargen

Mit den in der Tabelle 2 aufgeführten Chargen **wird das Problem behoben sein.** Sie können zu Ihren üblichen Test- und Behandlungsverfahren zurückkehren.

Bis zur Verfügbarkeit der neuen Chargen werden die an rTF/16 kalibrierten Teststreifen aus den folgenden Gründen weitervertrieben:

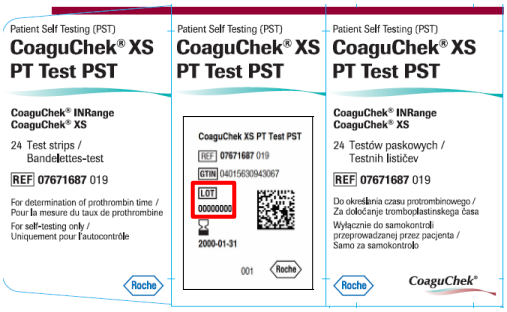
- Werte bis 4,5 INR sind zuverlässig.
- Die Differenz bei Werten zwischen 0,8 bis 4,5 INR, verursacht durch den Vergleich der aktuellen Teststreifen (rTF/16) mit den bisherigen Teststreifen (rTF/09), stellt kein medizinisches Risiko für Patienten dar.

Eine Rekalibrierung am neuen rTF/16-Standard wird umfassend geprüft.

Im Jahr 2019 wird der Abschnitt 'Methodenvergleich' in den Packungsbeilagen der CoaguChek® Teststreifen als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme aktualisiert.

Kunden-/anwenderseitige Maßnahmen

Bitte überprüfen Sie die Chargennummer Ihrer Teststreifen um festzustellen, ob diese zu den betroffenen Chargen zählt. Die Chargennummer befindet sich auf dem jeweiligem Etikett, welches bei der Herstellung auf der Teststreifenschachtel angebracht wird:



Um jedes Risiko für Sie und vor allem für die Patienten auszuschließen, bitten wir Sie um Folgendes:

1. Angehörige von Gesundheitsberufen, die eine der betroffenen Chargen in ihrer Praxis bzw. in ihrem Krankenhaus einsetzen:

   - Werte ≤ 4,5 INR: Die Werte sind gültig und können ohne eine Vergleichsmessung verwendet werden.

- Werte > 4,5 INR: Die Werte sind mit denen einer Vergleichsmessung, eines Laborverfahrens oder eines unbeeinflussten CoaguChek® Teststreifens abzugleichen. Zusätzlich sollte die Testfrequenz gemäß lokalen medizinischen Richtlinien so lange erhöht werden, bis Messwerte im therapeutischen Bereich des Patienten liegen und neu kalibrierte Teststreifen erhältlich sind.

2. Angehörige von Gesundheitsberufen, deren Patienten Gerinnungs-Selbstmanagement durchführen:

- Werte ≤ 4,5 INR: Die Werte sind gültig und können ohne eine Vergleichsmessung verwendet werden.
- Werte > 4,5 INR: Die Werte sind mit denen einer Vergleichsmessung, eines Laborverfahrens oder eines unbeeinflussten CoaguChek® Teststreifens abzugleichen. Zusätzlich sollte die Testfrequenz gemäß internationaler medizinischen Leitlinien so lange erhöht werden, bis Messwerte im therapeutischen Bereich des Patienten liegen und neu kalibrierte Teststreifen erhältlich sind.

Wir bitten Sie, das beigefügte 'Patienteninformationsschreiben' nach eigenem Ermessen an Patienten auszuhändigen, die CoaguChek® Teststreifen der betroffenen, an rTF/16 kalibrierten Chargen verwenden.

3. Versicherer und Händler (Großhändler, Apotheken etc.):

- Sollten Sie von Patienten wegen INR-Werten oberhalb ihres therapeutischen Bereichs kontaktiert werden, raten Sie ihnen bitte, ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Sobald Sie die neuen, an rTF/09 kalibrierten Teststreifenchargen erhalten haben, können Sie zu Ihren üblichen Test- und Behandlungsverfahren zurückkehren.

<u>Hinweise zu Auswirkungen auf Patienten im Gerinnungs-Selbstmanagement:</u>

Patienten im Gerinnungs-Selbstmanagement wissen, dass sie sich bei Werten über 4,5 INR sofort an ihren Arzt wenden sollen. Daher können diese Patienten ihr CoaguChek® Gerät wie gewohnt mit folgender Ausnahme verwenden: Wenn sie Messwerte über 4,5 INR erhalten, sollten sie ihren Arzt um einen parallelen Test nach einem **Laborverfahren** bitten, damit die weiteren Therapiemaßnahmen festgelegt werden können. Daher hat die erwähnte Einschränkung des Messbereichs (> 4,5) auf den aktuellen Umgang mit Patienten im Gerinnungs-Selbstmanagement nur geringfügige Auswirkungen. Das Risiko unnötiger Therapiemaßnahmen aufgrund abweichender hoher INR-Werte (> 4,5) wird durch die Interaktion mit dem Arzt eingegrenzt.

Weiterleitung dieser Sicherheitsinformation

Sofern Sie nicht der richtige Ansprechpartner für diese Thematik sind, bitten wir Sie, diese Information an die verantwortlichen Stellen in Ihrem Hause weiterzuleiten.

Nach den geltenden gesetzlichen Vorschriften sind wir verpflichtet, Korrekturen im Markt den Behörden nachzuweisen. Wir möchten Sie deshalb darum bitten, **die ‚Faxantwort' bis zum XX. XX 2018 an folgende Nummer zurück zu faxen: 0621 759-4002.**

Die Unterzeichner bestätigen, dass die zuständige Aufsichtsbehörde über diese Mitteilung unterrichtet wurde. Für eventuell entstandene Unannehmlichkeiten entschuldigen wir uns und bitten um Ihr Verständnis und Ihre Mitarbeit.

Für Ihre Fragen stehen Ihnen Ihr Roche-Service-Mitarbeiter sowie unser CoaguChek® Kunden Service Center gerne zur Verfügung. Sie erreichen uns von Montag bis Freitag von 08:00 bis 18:00 Uhr unter der Telefonnummer **0800 723-8655**.

Freundliche Grüße

Roche Diagnostics Deutschland GmbH

i. V. [redacted]

i. V. [redacted]