

Siemens Healthcare GmbH, SHS EMEA CWE QT NCC&RIC
Ludwig Erhard Str. 12, 65760 Eschborn

Abteilung	QM Deutschland
Telefon	0800 5 806 910 30
Telefax	+49 6196 7713-8899
E-Mail	qualitymanagement-eschborn.team@siemens-healthineers.com
Datum	01. September 2020

Wichtige Feldkorrekturmaßnahme (AIMC 20-05.A-2.OUS)

ADVIA Centaur® XP

ADVIA Centaur® XPT

ADVIA Centaur® CP

ADVIA Centaur HER-2/*neu* (H2n):

Positive Werteververschiebung gegenüber dem internen Standard

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Nach unseren Unterlagen hat Ihre Einrichtung eventuell folgendes Produkt erhalten:

Tabelle 1: Betroffene(s) ADVIA Centaur®-Produkt(e)

Produktname	Siemens Material-nummer (SMN)	Kit-Chargen	Beginn der Auslieferung (TT.MM.JJJJ)	Verfallsdatum (TT.MM.JJJJ)
ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> Assay 50er Testkit	10308994	43157138 81653138 99728138 24043138 32477138	28.10.2019 22.01.2020 09.03.2020 30.04.2020 26.06.2020	30.01.2021
ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> Calibrator (Kalibrator) (2 pro Packung)	10308993	64661A48 81211A48 91743A48 22142A49	07.12.2019 31.01.2020 02.03.2020 08.05.2020	12.11.2020 11.12.2020

Siemens Healthcare GmbH
Geschäftsführung: Bernhard Montag, Vorsitzender;
Jochen Schmitz, Christoph Zindel

Ludwig-Erhard-Str. 12
65760 Eschborn
Deutschland

Tel.: +49 (6196) 7713 0
siemens.com/healthcare

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Ralf P. Thomas
Sitz der Gesellschaft: München, Deutschland; Registergericht: München, HRB 213821
WEEE-Reg.-Nr. DE 64872105

Grund für die Korrekturmaßnahme

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie über ein Problem mit dem oben in Tabelle 1 aufgeführten Produkt informieren und Ihnen Hinweise zur Lösung dieses Problem in Ihrem Labor geben.

Siemens Healthcare hat in den in Tabelle 1 aufgelisteten, aktuell noch haltbaren Chargen eine durchschnittliche positive Abweichung von 50,5 % (ADVIA Centaur XP/XPT) und 22,2 % (ADVIA Centaur CP) im Vergleich zum internen Standard von Siemens bestätigt. Die Abweichung verhält sich proportional über den Messbereich des Assays. Darüber hinaus bestätigte Siemens, dass die Obergrenze des in der Gebrauchsanweisung angegebenen Normalbereichs (ULN) nicht mehr erreicht wurde. Die Abweichungen der mit ADVIA Centaur CP bestimmten Ergebnisse fallen geringer aus, als die mit ADVIA Centaur XP/XPT generierten Ergebnisse. Einzelheiten zu den festgestellten Abweichungen finden sich weiter unten im Abschnitt „Weiterführende Informationen“.

Die Übereinstimmung mit dem internen Standard sowie die Vergleichbarkeit der Systeme ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP/XPT wurde mit den ADVIA Centaur H2n Reagenz-Chargen mit den Endziffern 140 und höher bei Verwendung von ADVIA Centaur Kalibrator-Chargen mit den Endziffern 54 und höher (verfügbar ab August 2020) wiederhergestellt. Zukünftig wird diese Vergleichbarkeit durch ein weiterentwickeltes Kontrollsystem gewährleistet werden.

Beim Übergang von den aktuellen zu neuen ADVIA Centaur H2n Reagenz- und Kalibratorchargen werden Kunden eine Verschiebung zu niedrigeren Werten beobachten. Details zur zu erwartenden Verschiebung sind nachfolgend im Abschnitt „Weiterführende Informationen“ dargestellt

Der ADVIA Centaur H2n Assay und die dazu gehörigen Reagenzien sind zwar nicht „chargengebunden“, jedoch sind im Zuge der Angleichung zwingend die in Tabelle 2 vorgegebenen Chargenkombinationen zu verwenden.

Tabelle 2. Zwingende vorgegebene Chargenkombinationen

Komponente	Aktuelle Chargenkombinationen	Neue Chargenkombinationen
ADVIA Centaur H2n Assay 50 Testkit (Chargen mit Endziffern)	138	140 und höher
ADVIA Centaur H2n Calibrator (2n Kalibrator) (2er Packung) (Chargen mit Endziffern)	48 und 49	54 und höher
ADVIA Centaur H2n Quality Control (QC) (Qualitätskontroll)-Chargen	4226001/4226002, 4230601/4230602 und 4202311/4202312	4202011/4202012 und künftige Chargen
ADVIA Centaur H2n Master Curve Material (MCM)- (Basiskurvenmaterial) Chargen	62271 und 81621	46524 und künftige Chargen

Siemens untersucht derzeit die Ursache dieses Problems.

Gesundheitliches Risiko

Das beschriebene Problem verursacht eine positive proportionale Abweichung über den gesamten analytischen Messbereich. Fälschlicherweise erhöhte H2n-Ergebnisse könnten zu zusätzlichen Untersuchungen führen, die jedoch unter klinischen Aspekten tolerierbar sind. Die langsame Zunahme der Abweichung über verschiedene Reagenzchargen hinweg beeinträchtigt weder eine Therapieentscheidungen noch die Möglichkeit die Effizienz der Therapie zu überwachen. Die Interpretation der Testergebnisse erfolgt stets im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Bild, der Anamnese und anderen Patientenbefunden, beispielsweise der Bildgebung.

Siemens empfiehlt daher keine rückwirkende Überprüfung früher ermittelter Patientenergebnisse.

Weitere Maßnahmen

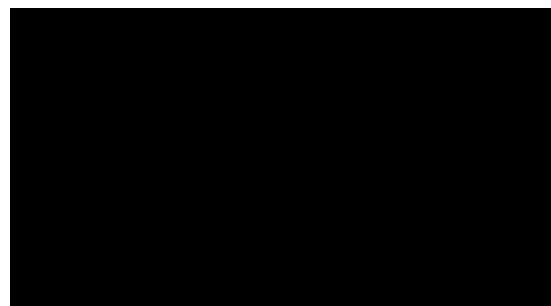
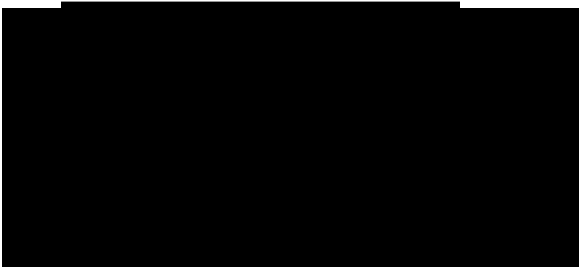
- Bitte besprechen Sie dieses Schreiben mit Ihrer ärztlichen Leitung.
- Die in Tabelle 1 aufgeführten ADVIA Centaur H2n- Chargen können bis zum Eintreffen des Austauschprodukt weiterhin verwendet werden. Informationen zu Abweichungen der ADVIA Centaur H2n sind in Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.
- Verwenden Sie derzeit die in Tabelle 1 aufgeführten ADVIA Centaur H2n-Testkit- und Kalibratorchargen, prüfen Sie bitte den Bestand dieser Produkte sowie der zugehörigen ADVIA Centaur H2n QC und MCM- Reagenzien und bestellen Sie ggfs. Austauschprodukte. Füllen Sie dazu das beigegefügte Antwortformular aus und senden es an uns zurück.
- Verwenden Sie nach Eintreffen der in der Tabelle 2, Spalte „Neue Chargenkombinationen“ genannten Ersatzchargen ausschließlich diese neuen Produkte und entsorgen Sie die in der Spalte „Aktuelle Chargenkombinationen“ der Tabelle 2 genannten Reagenzchargen. Die bei Verwendung der Ersatzchargen zu erwartenden Ergebnisse sind den Abbildungen 3 bis 8 zu entnehmen.
- Bitte füllen Sie das beigegefügte Antwortformular aus und senden Sie es innerhalb von 30 Tagen an uns zurück.

Bitte bewahren Sie dieses Schreiben mit Ihren Laborunterlagen auf und leiten Sie es an Personen weiter, die dieses Produkt erhalten haben könnten.

Wir bitten Sie, die Unannehmlichkeiten zu entschuldigen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihr Siemens Healthineers Customer Care Center oder an Ihren örtlichen Ansprechpartner beim Technischen Support von Siemens Healthineers.

Mit freundlichen Grüßen

Siemens Healthcare GmbH



ADVIA Centaur ist eine Marke von Siemens Healthcare

Weiterführende Informationen

Hinweis: Die nachfolgenden, auf ADVIA Centaur H2n Kalibratoren der Chargen mit der Endziffer 49 bezogenen Daten und Diagramme sind repräsentativ für die mit ADVIA Centaur H2n Kalibratoren der mit den Endziffern 48 und 49 beobachtete Leistungscharakteristika.

Leistungsdaten der aktuellen Chargenkombination im Vergleich zum internen Standard

Die Leistungscharakteristik der aktuellen Charge im Vergleich zum internen Standard wurde anhand von 46 Serumproben im gesamten Messbereich des Assays (0,5 – 350 ng/ml) geprüft. Tabelle 3 fasst die Abweichungen zusammen, die beim Vergleich von ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Chargen mit den Endziffern 138 in Kombination mit H2n Kalibrator-Chargen mit den Endziffern 49 gegenüber dem internen Standard ermittelt wurden.

**Tabelle 3. ADVIA Centaur XP/XPT und ADVIA Centaur CP H2n-Reagenzcharge 138
Abweichung gegenüber dem internen Standard**

H2n- Konzentration	ADVIA Centaur XP/XPT		ADVIA Centaur CP	
	Mittlere Abweichung	Bereich der Abweichung	Mittlere Abweichung	Bereich der Abweichung
<15,0 ng/ml	59,2%	49,4 % bis 91,7 %	27,2%	17,3 % bis 63,7 %
15,0 ng/ml bis 50,0 ng/ml	46,3%	45,5 % bis 49,4 %	16,9%	16,3 % bis 18,1 %
>50,0 ng/ml	47,0%	45,5 % bis 48,9 %	22,8%	18,2 % bis 28,7 %
Gesamtabweichung über das Messintervall	50,5%		22,2%	

Darüber hinaus schloss die Untersuchung von Siemens eine Überprüfung von historischen Leistungsdaten des H2n-Assays mit ein. Dabei wurde festgestellt, dass sich die aktuelle Abweichung gegenüber dem internen Standard langsam und über mehrere Chargen hinweg entwickelte (~4 %/Jahr (~2 Chargen/Jahr)).

Aktuelle Chargenkombination: Überprüfung der oberen Grenze des Normalbereichs

Die Überprüfung der in der Gebrauchsanweisung als Entscheidungsschwelle angegebenen Obergrenze des Normalbereichs (ULN) von 15,2 ng/ml (definiert als die 95. Perzentile der beobachteten Ergebnisse) erfolgte entsprechend dem CLSI-Protokoll EP28-A3c anhand eines Kollektives von 132 scheinbar gesunden, weiblichen Probanden (prämenopausal und postmenopausal, ohne Hinweise auf Tumorgeschehen in der Vorgeschichte).

Die in Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die ADVIA Centaur H2n-Reagenzcharge mit der Endziffer 138 in Kombination mit ADVIA Centaur H2n Kalibratoren der Charge mit den Endziffern 49 die Kriterien des Referenzintervalls nicht erfüllt.

Tabelle 4. Überprüfung der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN)

ADVIA Centaur H2n-Reagenzcharge mit der Endziffer 138 (aktuell)	
ADVIA Centaur XP/XPT % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	30 % (39)
ADVIA Centaur CP % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	83% (110)

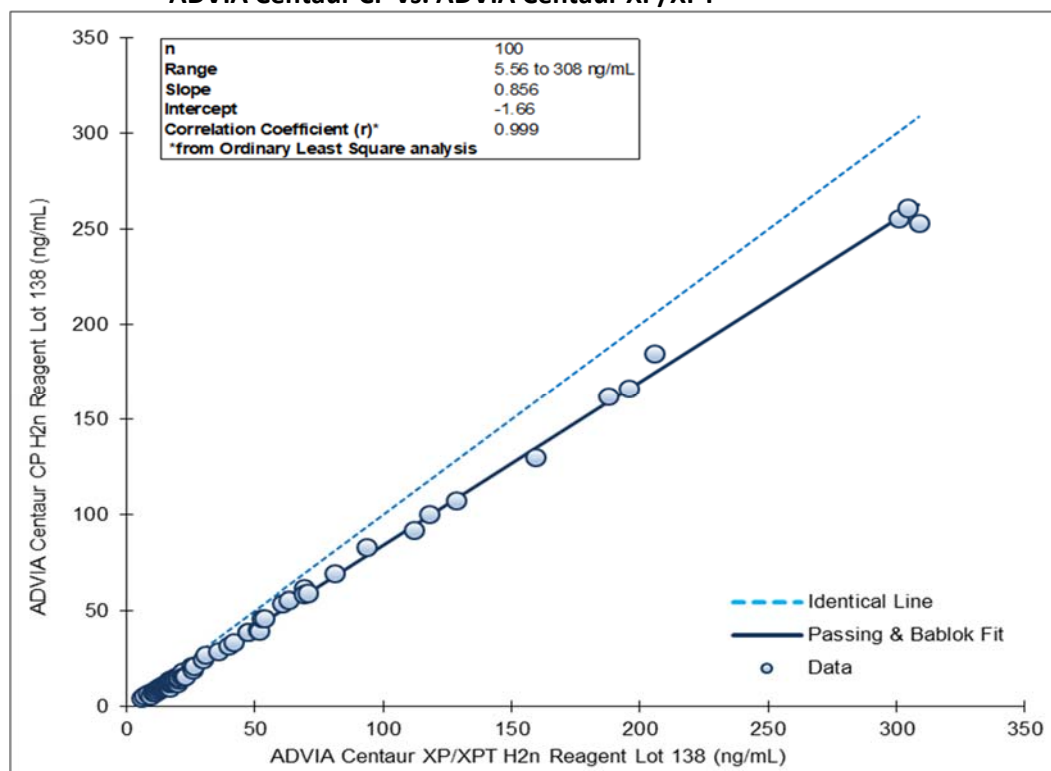
Aktuelle Chargenkombination: Abweichung zwischen den Systemen ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP/XPT

Hinweis: Nachstehende Daten und Diagramme zu ADVIA Centaur XP/XPT sind repräsentativ für die an den beiden Systemen ADVIA Centaur XP und ADVIA Centaur XPT beobachtete Leistungscharakteristik.

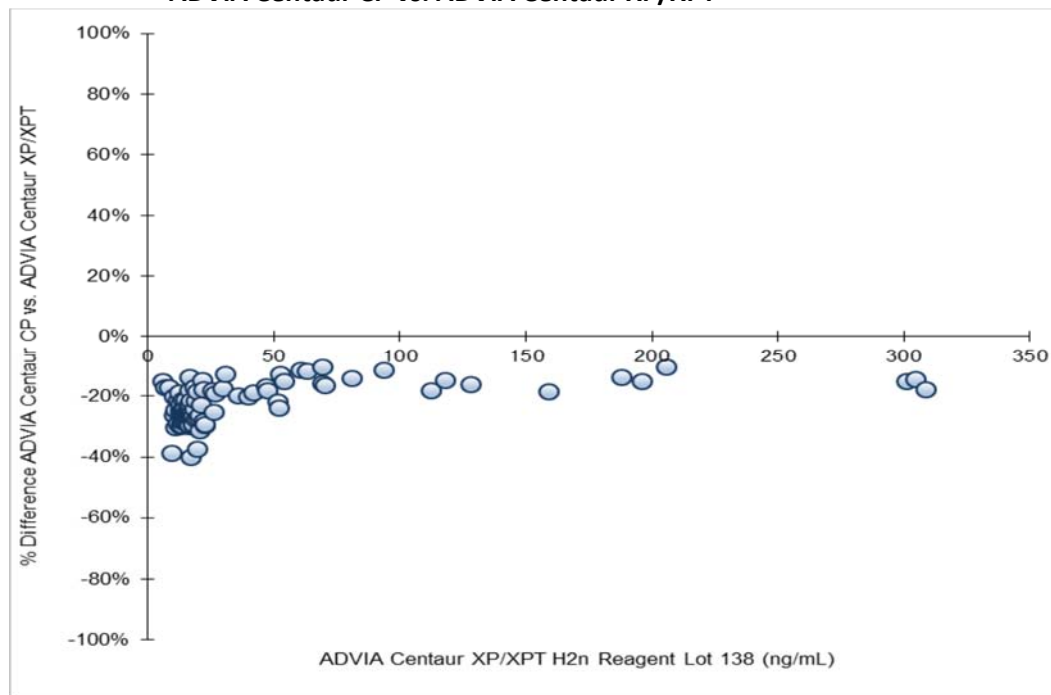
In den Methodenvergleich zwischen ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP/XPT wurden 100 Proben im gesamten Messbereich des Assays (0,5 – 350 ng/ml) eingeschlossen. Die Studie wurde mit der ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Charge mit den Endziffern 138 in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit der Endziffer 49 durchgeführt. In die Vergleichsstudie wurden 100 Proben im gesamten Messbereich des Assays (0,5 – 350 ng/ml) eingeschlossen. Die Bewertung der Vergleichsdaten erfolgte anhand der Berechnung der kleinsten Quadrate und von linearen Regressionsmodellen nach Passing-Bablok.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die zu erwartenden Abweichungen zwischen der Bestimmung am System ADVIA Centaur CP System im Vergleich zu den ADVIA Centaur XP und ADVIA Centaur XPT Systemen.

Abbildung 1. Regressionsanalyse von ADVIA Centaur H2n (aktuell)
ADVIA Centaur CP vs. ADVIA Centaur XP/XPT



**Abbildung 2. Prozentualer Differenzenplot von ADVIA Centaur H2n (aktuell)
ADVIA Centaur CP vs. ADVIA Centaur XP/XPT**



Wiederherstellung mit neuer Chargenkombination

Das in der Gebrauchsanweisung empfohlene Referenzintervall wurde durch die hier vorgestellten Maßnahmen und die neuen Chargenkombinationen wiederhergestellt und damit die Abweichung über den gesamten Messbereich beseitigt. Darüber hinaus wurden, beginnend mit den in Tabelle 2 genannten neuen Chargenkombinationen die Zielwerte des von Siemens erhältlichen kommerziellen Kontrollmaterials sowie des Basiskurvenmaterials (Master Curve Material) wiederhergestellt, um eine akzeptable Leistungscharakteristik zu sichern. Die in der Gebrauchsanweisung dargestellten Leistungscharakteristika wurden, einschließlich der Vergleichbarkeit der Her2/neu-Ergebnisse am ADVIA Centaur CP und a, ADVIA Centaur XP/XPT und der Obergrenze des Normalbereichs wiederhergestellt.

Vergleich neuer Chargenkombination mit aktueller Chargenkombination

Nachdem die Rückführbarkeit auf den internen Standard gemäß der Gebrauchsinformation wiederhergestellt war, führte Siemens mit den neuen, in Tabelle 2 genannten Chargen, interne Testung durch, um deren Leistungscharakteristik zu prüfen. Dazu wurden die neuen ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Chargen mit den Endziffern 140 in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit den Endziffern 54 (neu) mit den aktuellen ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Chargen mit den Endziffern 138 in Kombination mit aktuellen H2n Kalibratoren der Charge mit den Endziffern 49 verglichen. In die Vergleichsstudie wurden bei Beibehaltung des Studienprotokolls dieselben 100 Proben eingeschlossen.

Die Abbildungen 3 bis 6 zeigen die bei der Umstellung auf die neuen Reagenz- und Kalibratorchargen zu erwartende annähernd 43 %ige (ADVIA Centaur XP/XPT) bzw. annähernd 29 %ige (ADVIA Centaur CP) negative Werteverschiebung

Die Daten zeigen, dass bei ADVIA Centaur CP H2n eine zusätzliche Korrektur erforderlich war, um eine Rückführbarkeit auf den internen Standard und Vergleichbarkeit mit der Bestimmung an den ADVIA Centaur XP/XPT Systemen zu erreichen.

Abbildung 3. Regressionsanalyse von ADVIA Centaur XP
H2n-Reagenzcharge 140 (neu) vs. Reagenzcharge 138 (aktuell)

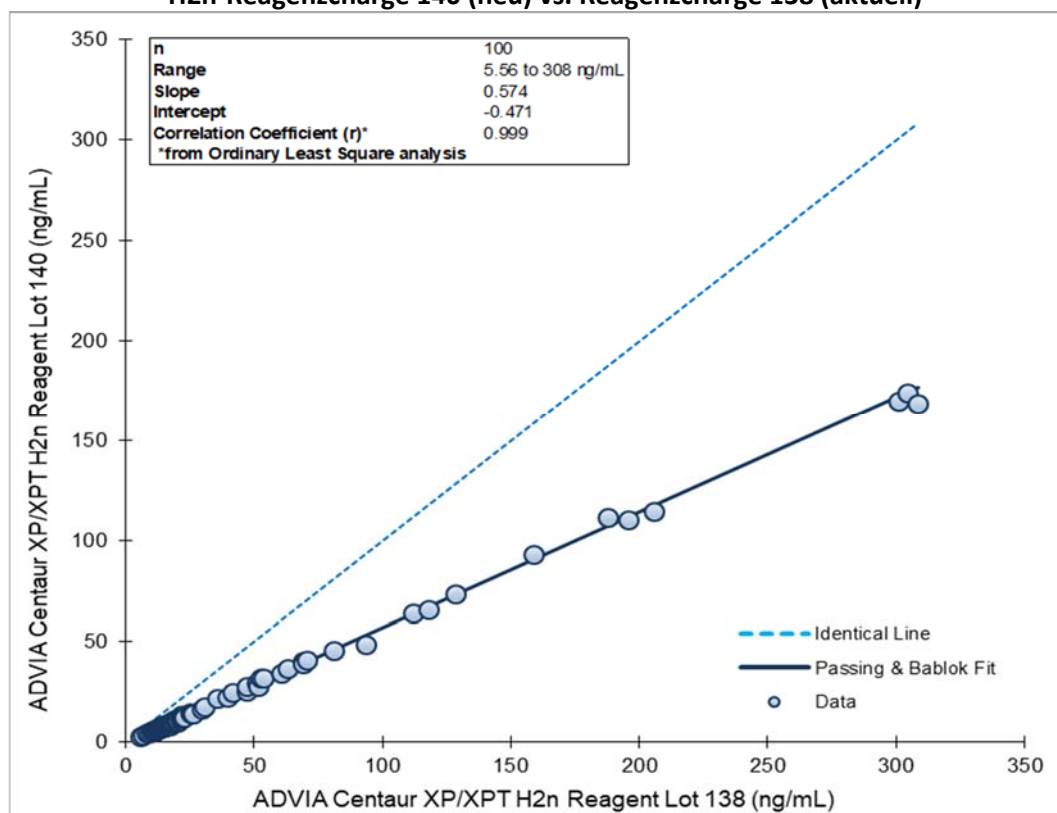


Abbildung 4. Prozentualer Differenzenplot von ADVIA Centaur XP
H2n-Reagenzcharge 140 (neu) vs. Reagenzcharge 138 (aktuell)



Abbildung 5. Regressionsanalyse von ADVIA Centaur CP
H2n-Reagenzcharge 140 (neu) vs. Reagenzcharge 138 (aktuell)

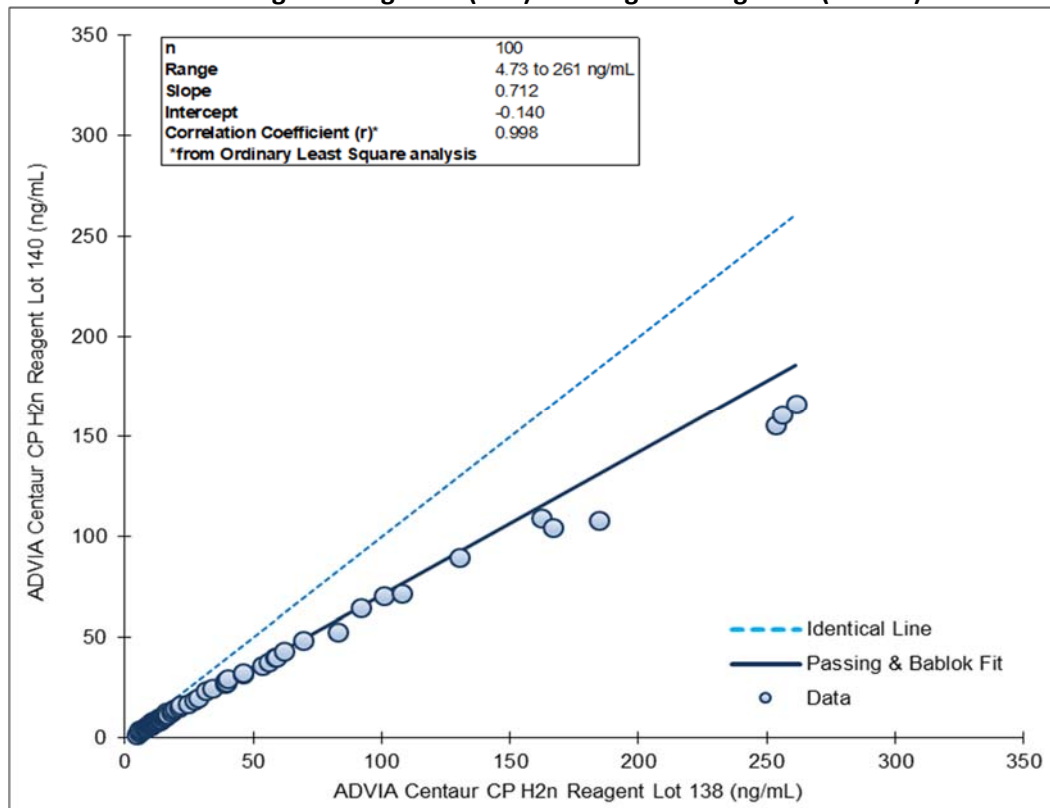
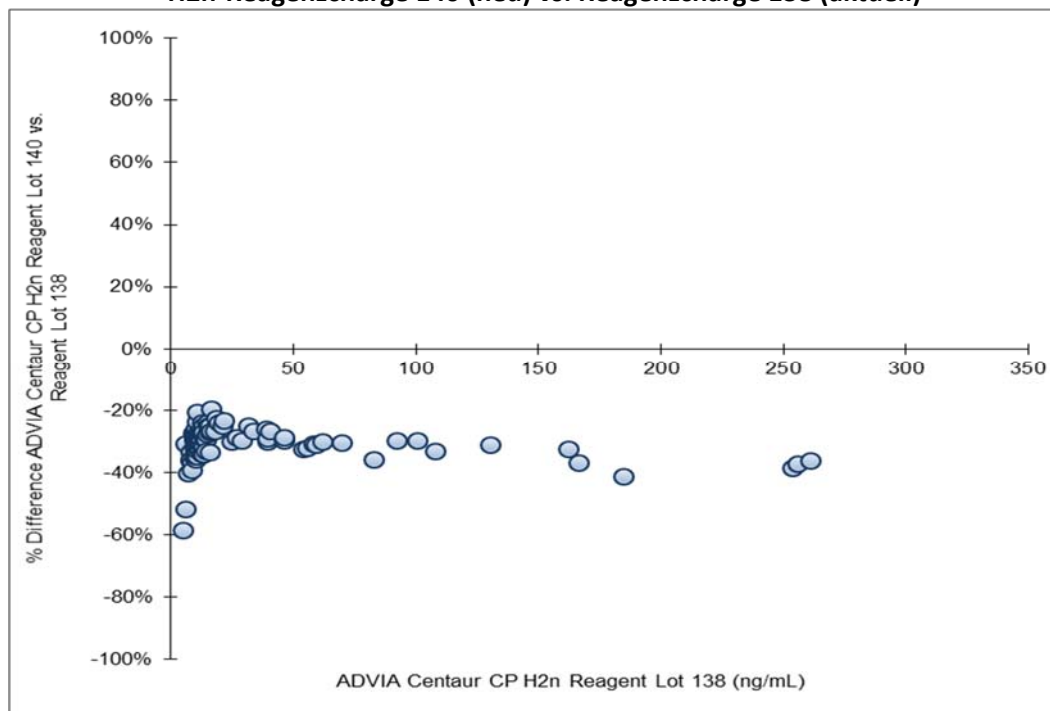


Abbildung 6. Prozentualer Differenzenplot von ADVIA Centaur CP
H2n-Reagenzcharge 140 (neu) vs. Reagenzcharge 138 (aktuell)



Neue Chargenkombination: Überprüfung der oberen Grenze des Normalbereichs

Die Überprüfung der in der Gebrauchsanweisung genannten Entscheidungsschwelle erfolgte nach dem bereits zuvor angewendeten Testprotokoll und anhand desselben Probenkollektives mit neuen ADVIA Centaur H2n-Reagenzien der Charge mit der Endziffer 140.

Die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Obergrenze des Normalbereichs mit der ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Charge mit den Endziffern 140 wiederhergestellt wurde.

Tabelle 5. Verifizierung der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN)

ADVIA Centaur H2n-Reagenzcharge mit der Endziffer 140 (neu)	
ADVIA Centaur XP % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	98% (129)
ADVIA Centaur CP % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	98% (129)

Neue Chargenkombination: Vergleich zwischen den ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP/XPT Systemen

Dasselbe Studienformat und identische Proben kamen nach Wiederherstellung der Rückführbarkeit auch für die Vergleichsuntersuchungen zwischen den H2n- Ergebnissen an ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP/XPT Systemen zur Anwendung. Dazu wurden ADVIA Centaur H2n-Reagenzkit-Chargen mit der Endziffern 140 in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit der Endziffern 54 verwendet.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen, dass die Vergleichbarkeit der H2n-Ergebnisse zwischen den Systemen ADVIA Centaur CP und ADVIA Centaur XP und ADVIA Centaur XPT wiederhergestellt wurde.

Abbildung 7. Regressionsanalyse von ADVIA Centaur H2n (neu)
ADVIA Centaur CP vs. ADVIA Centaur XP/XPT

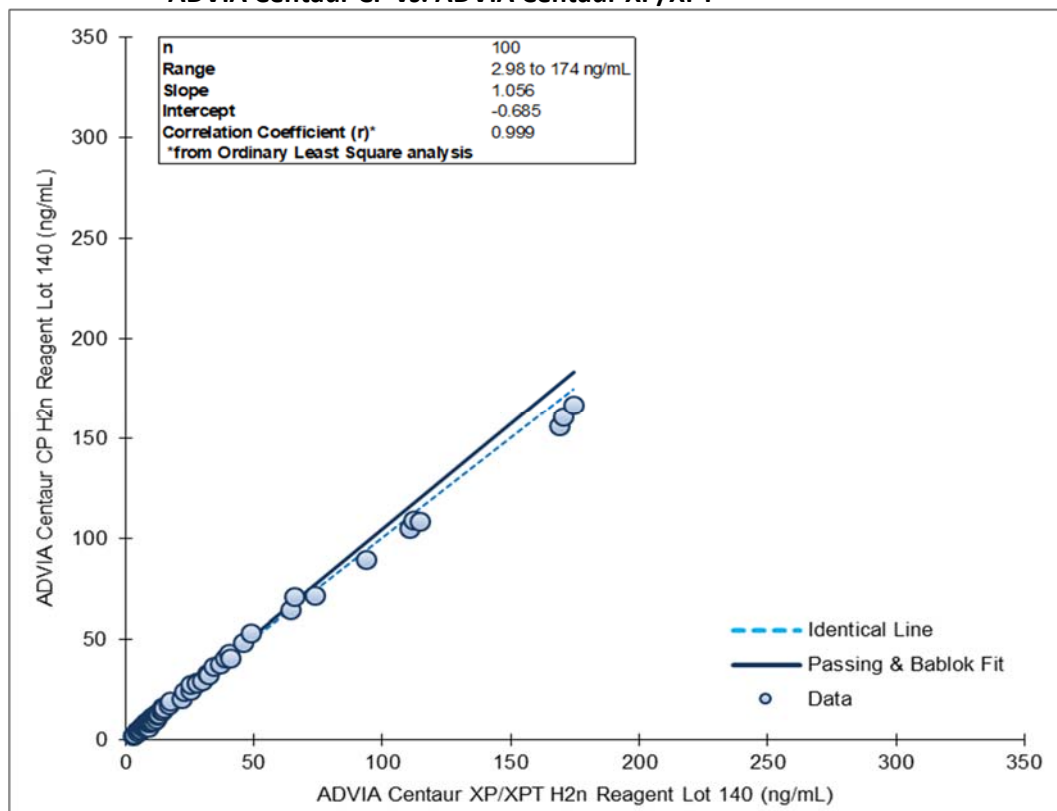
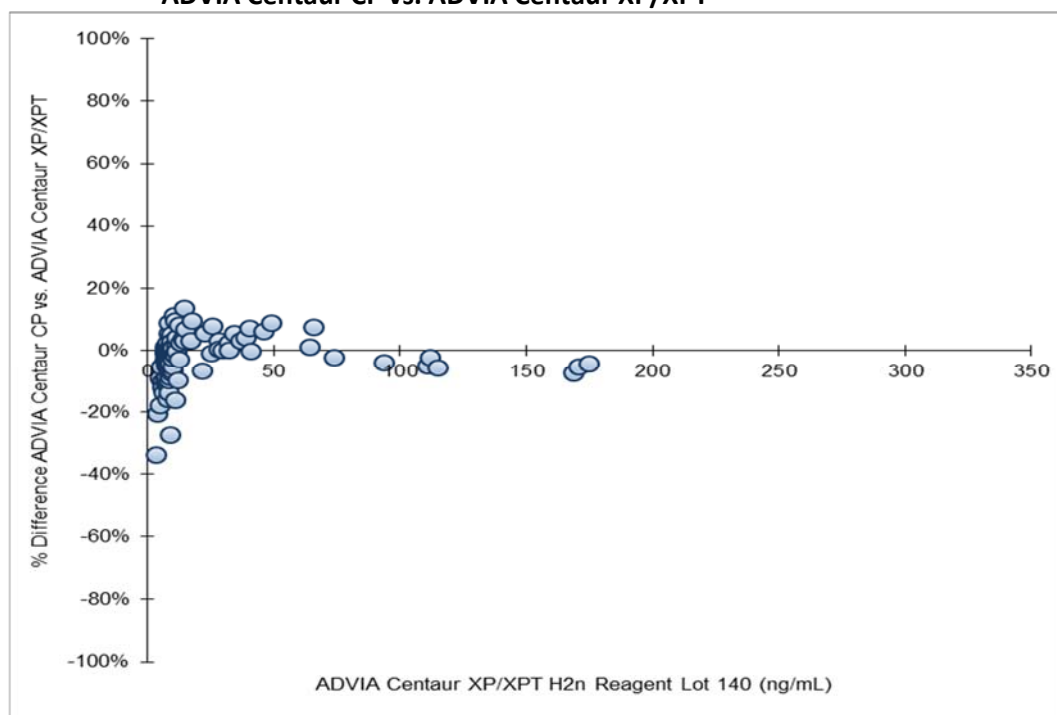


Abbildung 8. Prozentualer Differenzenplot von ADVIA Centaur H2n (neu)
ADVIA Centaur CP vs. ADVIA Centaur XP/XPT



**Bitte unbedingt ausfüllen, da die Siemens Healthcare GmbH
den Empfang der Korrekturmaßnahme nachweisen muss!**

Rücksendung an:

E-Mail: Qualitymanagement-eschborn.team@siemens-healthineers.com

oder

FAX: 06196 7713 8899

An: Siemens Healthcare GmbH

Bestätigung Feldkorrekturmaßnahme AIMC 20-05.A-1.OUS

ADVIA Centaur® XP / ADVIA Centaur® XPT / ADVIA Centaur® CP

ADVIA Centaur HER-2/*neu* (H2n):

Positive Werteververschiebung gegenüber dem internen Standard

Kundenname:

Anschrift:

PLZ, Ort:

Telefon-/Faxnummer:

Kundennummer:

Seriennummer(n):

Bitte füllen Sie dieses Formblatt aus und faxen Sie es an die oben angegebene Fax-Nummer oder Mailadresse.
Mit dieser Rückantwort bestätigen Sie den Erhalt der Feldkorrekturmaßnahme und dass Sie den Inhalt zur Kenntnis
genommen haben. Gleichzeitig können Sie kostenlosen Ersatz bei Siemens Healthcare anfordern. Vielen Dank!

Produkt / Produkt Nummer #/SMN #/ Charge #	Anzahl betroffene & entsorgte Chargen / Benötigter Ersatz
ADVIA Centaur H2n Assay (50er Testkit), SMN: 10308994 Chargen mit Endziffern 138	
ADVIA Centaur H2n Kalibrator (2er Packung), SMN: 10308993 Chargen mit Endziffern 48 und 49	
ADVIA Centaur H2n Qualitätskontrolle (QC), SMN: 10308992 Chargen: 4226001/4226002, 4230601/4230602 und 4202311/4202312	
ADVIA Centaur H2n Master Curve Material, SMN: 10324496 Chargen: 62271 und 81621	

Datum

Unterschrift des verantwortlichen Laborleiters

Stempel

Siemens Healthcare GmbH, SHS EMEA CWE QT NCC&RIC
Ludwig Erhard Str. 12, 65760 Eschborn

Abteilung	QM Deutschland
Telefon	0800 5 806 900 50
Telefax	+49 6196 7713-8899
E-Mail	qualitymanagement-eschborn.team@siemens-healthineers.com
Datum	01. September 2020

Wichtige Feldkorrekturmaßnahme (AIMC 20-05.A-1.OUS)

Atellica® Solution

Atellica IM HER-2/neu (H2n):

Positive Werteververschiebung gegenüber dem internen Standard

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Nach unseren Unterlagen hat Ihre Einrichtung eventuell folgendes Produkt erhalten:

Tabelle 1: Betroffene(s) Atellica® IM-Produkt(e)

Produktname	Siemens Materialnummer (SMN)	Kit- Chargen	Beginn der Auslieferung (TT.MM.JJJJ)	Verfallsdatum (TT.MM.JJJJ)
Atellica IM HER-2/ <i>neu</i> Assay 50er Testkit	10995591	98034139 32478139	30.03.2020 29.05.2020	30.01.2021
Atellica IM HER-2/ <i>neu</i> Calibrator (Kalibrator) (2er Packung)	10995592	22695A49	19.05.2020	11.12.2020

Grund für die Korrekturmaßnahme

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie über ein Problem mit dem oben in Tabelle 1 aufgeführten Produkt informieren und Ihnen Hinweise zur Lösung dieses Problems in Ihrem Labor geben.

Siemens Healthcare hat in den in Tabelle 1 aufgelisteten, aktuell noch haltbaren Chargen, eine durchschnittliche positive Abweichung von 49,5 % im Vergleich zum internen Standard von Siemens bestätigt. Die Abweichung verhält sich proportional über den Messbereich des Assays. Darüber hinaus bestätigte Siemens, dass die Obergrenze des in der Gebrauchsanweisung angegebenen Normalbereichs (ULN) nicht mehr erreicht wurde. Einzelheiten zur festgestellten Abweichung finden sich weiter unten im Abschnitt „Weiterführende Informationen“.

Siemens Healthcare GmbH
Geschäftsführung: Bernhard Montag, Vorsitzender;
Jochen Schmitz, Christoph Zindel

Ludwig-Erhard-Str. 12
65760 Eschborn
Deutschland

Tel.: +49 (6196) 7713 0
siemens.com/healthcare

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Ralf P. Thomas
Sitz der Gesellschaft: München, Deutschland; Registergericht: München, HRB 213821
WEEE-Reg.-Nr. DE 64872105

Die Übereinstimmung mit dem internen Standard wurde mit den Atellica IM H2n Reagenz-Chargen mit den Endziffern 141 und höher bei Verwendung von Atellica IM H2n Kalibrator-Chargen mit den Endziffern 54 und höher (verfügbar ab August 2020) wiederhergestellt. Zukünftig wird diese Vergleichbarkeit durch ein weiterentwickeltes Kontrollsystem gewährleistet werden.

Beim Übergang von den aktuellen zu neuen, korrigierten Atellica IM H2n Reagenz- und Kalibrator-Chargen werden Kunden eine Verschiebung zu niedrigeren Werten beobachten. Details zur erwartenden Verschiebung sind nachfolgend im Abschnitt „Weiterführende Informationen“ dargestellt.

Der Atellica IM H2n Assay und die dazu gehörigen Reagenzien sind zwar nicht „chargengebunden“, jedoch sind im Zuge der Angleichung zwingend die in Tabelle 2 vorgegebenen Chargenkombinationen zu verwenden.

Tabelle 2: Zwingende vorgegebene Chargenkombinationen

Komponente	Aktuelle Chargenkombinationen	Neue Chargenkombinationen
Atellica IM H2n Assay 50er Testkit (Chargen mit Endziffern)	139	141 und höher
Atellica IM H2n Calibrator (2n Kalibrator) (2er Packung) (Chargen mit Endziffern)	49	54 und höher
Atellica IM H2n Quality Control (QC) (Qualitätskontroll)-Chargen	4225901/4225902, 4230501/4230502 und 4202211/4202212	4202111/4202112 und künftige Chargen
Atellica IM H2n Master Curve Material (MCM)- (Basiskurvenmaterial) Chargen	62270 und 81622	46523 und künftige Chargen

Siemens untersucht derzeit die Ursache dieses Problems.

Gesundheitliche Risiken

Das beschriebene Problem verursacht eine positive proportionale Abweichung über den gesamten analytischen Messbereich. Fälschlicherweise erhöhte H2n-Ergebnisse könnten zu zusätzlichen Untersuchungen führen, die jedoch unter klinischen Aspekten tolerierbar sind. Die langsame Zunahme der Abweichung über verschiedene Reagenzchargen hinweg beeinträchtigt weder eine Therapieentscheidungen noch die Möglichkeit die Effizienz der Therapie zu überwachen. Die Interpretation der Testergebnisse erfolgt stets im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Bild, der Anamnese und anderen Patientenbefunden, beispielsweise der Bildgebung.

Siemens empfiehlt daher keine rückwirkende Überprüfung früher ermittelter Patientenergebnisse.

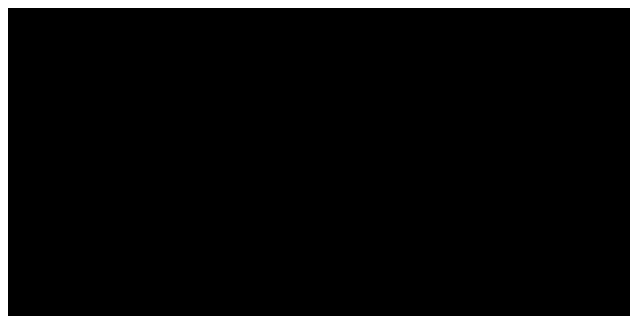
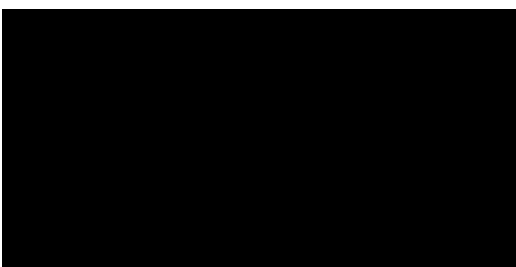
Weitere Maßnahmen

- Bitte besprechen Sie dieses Schreiben mit Ihrer ärztlichen Leitung.
- Die in Tabelle 1 aufgeführten Atellica IM H2n-Chargen können bis zum Eintreffen des Austauschprodukt weiterhin verwendet werden. Informationen zu Abweichungen der Atellica IM H2n Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.
- Verwenden Sie derzeit die in Tabelle 1 aufgeführten Atellica IM H2n-Testkit- und Kalibratorchargen, prüfen Sie bitte den Bestand dieser Produkte sowie der zugehörigen Atellica IM H2n QC- und MCM-Reagenzien und bestellen Sie ggfs. Austauschprodukte. Füllen Sie dazu das beigefügte Antwortformular aus und senden es an uns zurück.
- Verwenden Sie nach Eintreffen der in der Tabelle 2, Spalte „Neue Chargenkombinationen“ genannten Ersatzchargen ausschließlich diese neuen Produkte und entsorgen Sie die in der Spalte „Aktuelle Chargenkombinationen“ der Tabelle 2 genannten Reagenzchargen. Die bei Verwendung der Ersatzchargen zu erwartenden Ergebnisse sind in den Abbildungen 1 bis 4 dargestellt.
- Bitte füllen Sie das beigefügte Antwortformular aus und senden Sie es innerhalb von 30 Tagen an uns zurück.
- Bitte bewahren Sie dieses Schreiben mit Ihren Laborunterlagen auf und leiten Sie es an Personen weiter, die dieses Produkt erhalten haben könnten.

Wir bitten Sie, die Unannehmlichkeiten zu entschuldigen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihr Siemens Healthineers Customer Care Center oder an Ihren örtlichen Ansprechpartner beim Technischen Support von Siemens Healthineers.

Mit freundlichen Grüßen

Siemens Healthcare GmbH



Atellica ist ein Warenzeichen von Siemens Healthcare

Weiterführende Informationen

Leistungsdaten der aktuellen Chargenkombination im Vergleich zum internen Standard

Die Leistungscharakteristik der aktuellen Charge im Vergleich zum internen Standard wurde anhand von 46 Serumproben im gesamten Messbereich des Assays (0,5 – 350 ng/ml) geprüft. Tabelle 3 fasst die Abweichungen zusammen, die beim Vergleich von Atellica IM H2n-Reagenz-Chargen mit den Endziffern 139 in Kombination mit H2n Kalibrator-Chargen mit den Endziffern 49 gegenüber dem internen Standard ermittelt wurden.

Tabelle 3. Atellica IM H2n-Reagenzcharge 139
Abweichung gegenüber dem internen Standard

H2n-Konzentration	Atellica IM	
	Mittlere Abweichung	Bereich der Abweichung
<15,0 ng/ml	54,2%	49,6 % bis 68,5 %
15,0 ng/ml bis 50,0 ng/ml	47,7 %	47,2 % bis 49,3 %
>50,0 ng/ml	47,5%	47,2 % bis 47,8 %
Die Gesamtabweichung über das Messintervall	49,5%	

Darüber hinaus schloss die Untersuchung von Siemens eine Überprüfung von historischen Leistungsdaten des H2n-Assays mit ein. Dabei wurde festgestellt, dass sich die aktuelle Abweichung gegenüber dem internen Standard langsam und über mehrere Chargen hinweg entwickelte (~4 %/Jahr (~2 Chargen/Jahr)).

Aktuelle Chargenkombination: Überprüfung der oberen Grenze des Normalbereichs

Die Überprüfung der in der Gebrauchsanweisung als Entscheidungsschwelle angegebenen Obergrenze des Normalbereichs (ULN) von 15,2 ng/ml (definiert als die 95. Perzentile der beobachteten Ergebnisse) erfolgte entsprechend dem CLSI-Protokoll EP28-A3c anhand eines Kollektives von 132 scheinbar gesunden, weiblichen Probanden (prämenopausal und postmenopausal, ohne Hinweise auf Tumorgeschehen in der Vorgeschichte).

Dabei wurden 53 aus 132 Proben, entsprechend 40 % scheinbar gesunder Frauen mit Ergebnissen < 15,2 ng/ml bestimmt, was zeigt, dass die Atellica IM H2n-Reagenzcharge mit den Endziffern 139 in Kombination mit Atellica IM H2n Kalibratoren der Charge mit den Endziffern 49 die Kriterien des Referenzintervalls nicht erfüllt.

Wiederherstellung mit neuer Chargenkombination

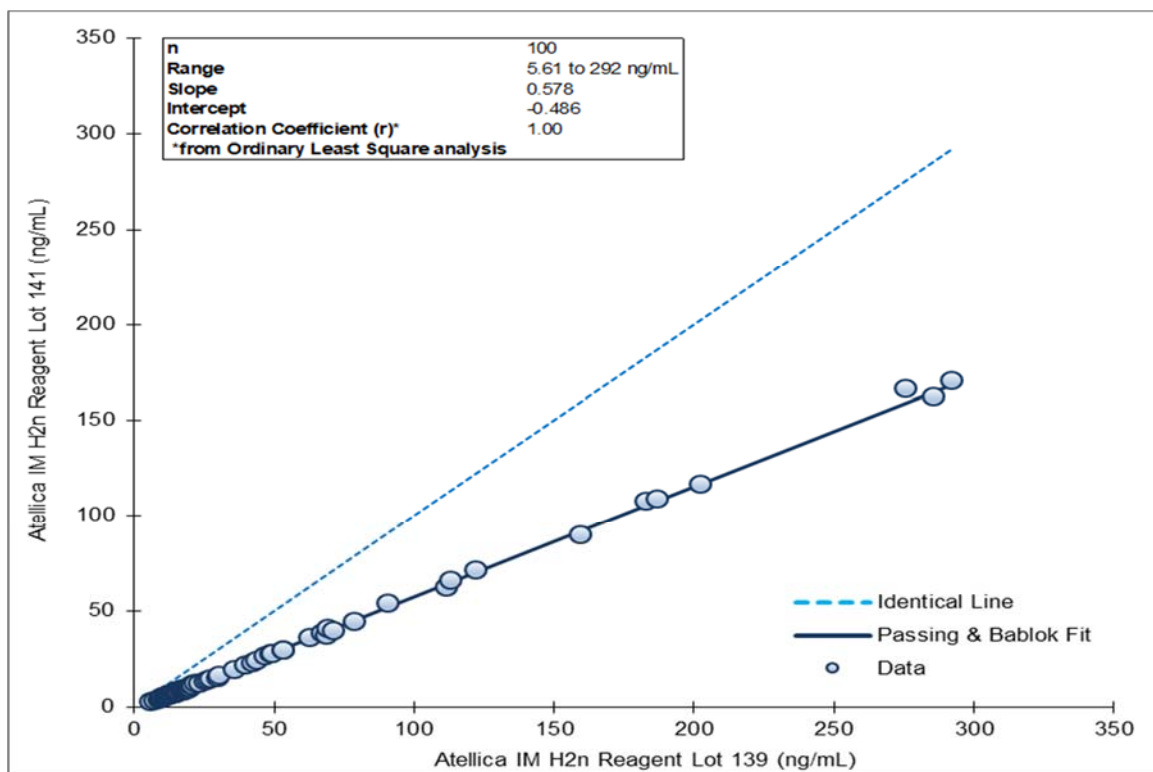
Das in der Gebrauchsanweisung empfohlene Referenzintervall wurde durch die hier vorgestellten Maßnahmen und die neuen Chargenkombinationen wiederhergestellt und damit die Abweichung über den gesamten Messbereich beseitigt. Darüber hinaus wurden, beginnend mit den in Tabelle 2 genannten neuen Chargenkombinationen die Zielwerte des von Siemens erhältlichen kommerziellen Kontrollmaterials sowie des Basiskurvenmaterials (Master Curve Material) wiederhergestellt, um eine akzeptable Leistungscharakteristik zu sichern. Die in der Gebrauchsanweisung dargestellten Leistungscharakteristika wurden einschließlich der Vergleichbarkeit der Atellica IM Her2/neu-Ergebnisse mit dem ADVIA Centaur XP/XPT Her2/neu Tests und der Obergrenze des Normalbereichs wiederhergestellt.

Vergleich neuer Chargenkombination mit aktueller Chargenkombination

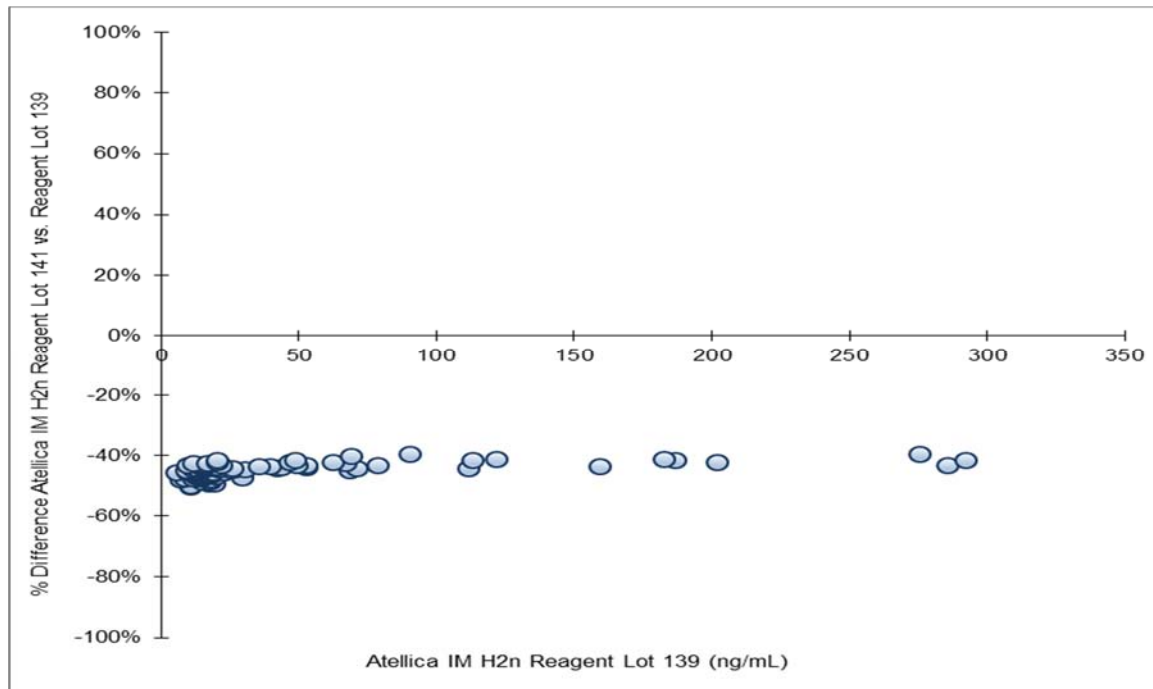
Nachdem die Rückführbarkeit auf den internen Standard gemäß der Gebrauchsinformation wiederhergestellt war, führte Siemens mit den neuen, in Tabelle 2 genannten Chargen, interne Tests durch, um deren Leistungscharakteristik zu prüfen. Dazu wurden die neuen Atellica IM H2n-Reagenzkit-Chargen mit den Endziffern 141 (und darüber) in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit den Endziffern 54 (und darüber) mit den aktuellen Atellica IM H2n-Reagenzkit-Chargen mit der Endziffer 139 in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit der Endziffer 49 verglichen. In die Vergleichsstudie wurden 100 Proben im gesamten Messbereich des Assays (0,5 – 350 ng/ml) eingeschlossen.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die bei der Umstellung auf die neuen Reagenz- und Kalibratorchargen zu erwartende annähernd 42%ige negative Werteverschiebung.

**Abbildung 1. Regressionsanalyse von Atellica IM H2n
Reagenzcharge 141 (neu) vs. Reagenzcharge 139 (aktuell)**



**Abbildung 2. Prozentualer Differenzenplot von
Atellica IM H2n-Reagenzcharge 141 (neu) vs. Reagenzcharge 139 (aktuell)**



Neue Chargenkombination: Überprüfung der oberen Grenze des Normalbereichs

Die Überprüfung der in der Gebrauchsanweisung genannten Entscheidungsschwelle erfolgte nach dem bereits zuvor angewendeten Testprotokoll und anhand desselben Probenkollektives mit neuen Atellica IM H2n-Reagenzien der Chargen mit den Endziffern 141.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Obergrenze des Normalbereichs mit Atellica IM H2n-Reagenzkit-Chargen mit den Endziffern 141 wiederhergestellt wurde. Dabei wurden 130 von 132 Proben, entsprechend 98 % der scheinbar gesunden weiblichen Probanden innerhalb des Referenzintervalls mit Ergebnissen < 15,2 ng/ml bestimmt.

Neue Chargenkombination: Vergleich zwischen Atellica IM und ADVIA Centaur XP/XPT

Hinweis: Die nachfolgenden Daten und Diagramme zu ADVIA Centaur XP/XPT sind repräsentativ für die an den Systemen ADVIA Centaur XP und ADVIA Centaur XPT beobachtete Leistungscharakteristik.

Dasselbe Studienformat und identische Proben kamen nach Wiederherstellung der Rückführbarkeit auch für die Vergleichsuntersuchungen zwischen der Atellica IM H2n- Ergebnissen und ADVIA Centaur XP/XPT zur Anwendung. Dazu wurden Atellica IM H2n-Reagenzkit-Chargen mit der Endziffern 141 in Kombination mit H2n Kalibratoren der Charge mit der Endziffern 54 verwendet.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen, dass die Vergleichbarkeit der H2n-Ergebnisse zwischen dem Atellica IM Analyzer und den Systemen ADVIA Centaur XP/ADVIA Centaur XPT wiederhergestellt wurde.

Abbildung 3. Regressionsanalyse von Atellica IM H2n-vs. ADVIA Centaur XP/XPT nach Wiederherstellung der Rückführbarkeit auf den internen Standard

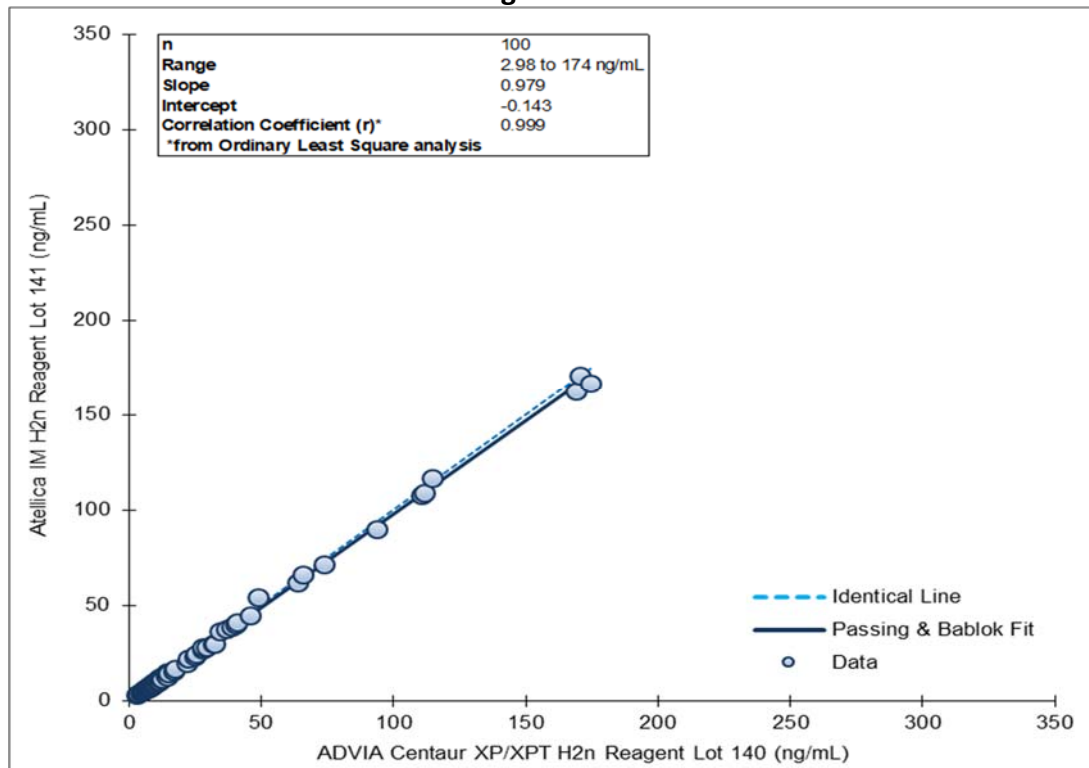
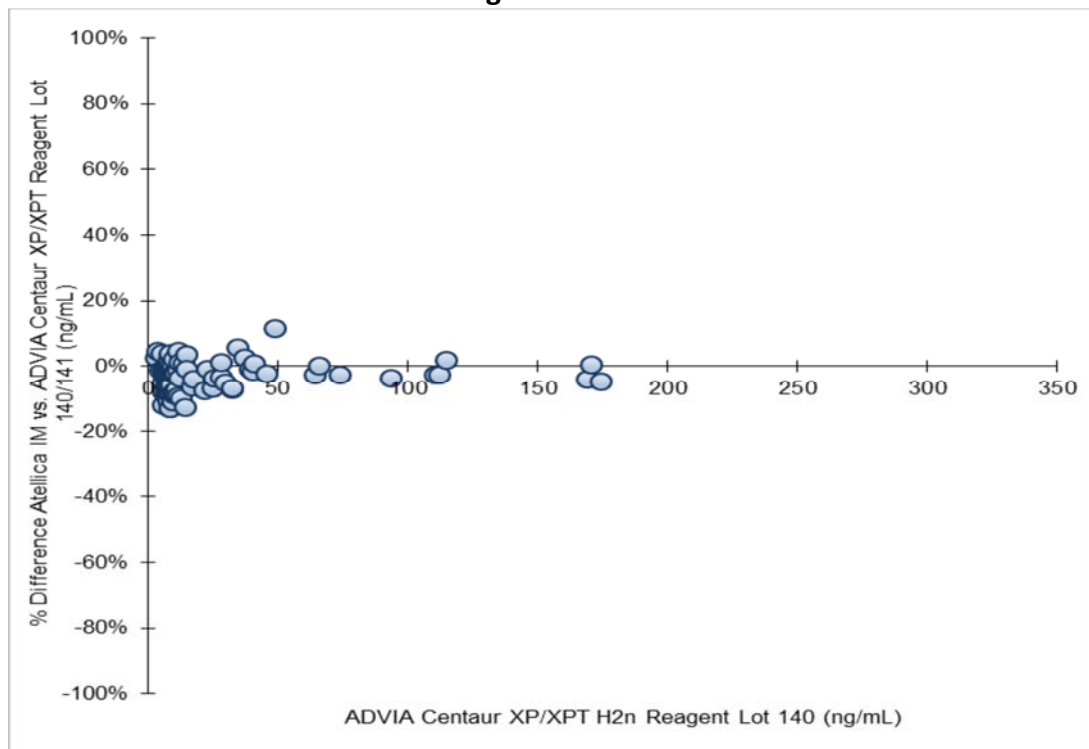


Abbildung 4. Prozentualer Differenzenplot von Atellica IM H2n-vs. ADVIA Centaur XP/XPT nach Wiederherstellung Der Rückführbarkeit auf den internen Standard



**Bitte unbedingt ausfüllen, da die Siemens Healthcare GmbH
den Empfang der Korrekturmaßnahme nachweisen muss!**

Rücksendung an:

E-Mail: Qualitymanagement-eschborn.team@siemens-healthineers.com

oder

FAX: **06196 7713 8899**

An: Siemens Healthcare GmbH

Bestätigung Feldkorrekturmaßnahme AIMC 20-05.A-1.OUS

Atellica® Solution / Atellica IM HER-2/neu (H2n):

Positive Werteverchiebung gegenüber dem internen Standard

Kundenname:

Anschrift:

PLZ, Ort:

Telefon-/Faxnummer:

Kundennummer:

Seriennummer(n):

Bitte füllen Sie dieses Formblatt aus und faxen Sie es an die oben angegebene Fax-Nummer oder Mailadresse.
Mit dieser Rückantwort bestätigen Sie den Erhalt der Feldkorrekturmaßnahme und dass Sie den Inhalt zur Kenntnis
genommen haben. Gleichzeitig können Sie kostenlosen Ersatz bei Siemens Healthcare anfordern. Vielen Dank!

Produkt / Produkt Nummer #/SMN #/ Charge #	Anzahl betroffene & entsorgte Chargen / Benötigter Ersatz
Atellica IM H2n Assay (50er Testkit), SMN:10995591 Chargen mit Endziffern 139	
Atellica IM H2n Kalibrator (2er Packung), SMN: 10995592 Chargen mit Endziffern 49	
Atellica IM H2n Qualitätskontrolle (QC), SMN: 10995594 Chargen: 4225901/4225902, 4230501/4230502 und 4202211/4202212	
Atellica IM H2n Master Curve Material, SMN: 10995593 Chargen: 62270 und 81622	

Datum

Unterschrift des verantwortlichen Laborleiters

Stempel