

<<Adresse>>

November 2020

Wichtige Korrekturmaßnahme

**Bitte beachten Sie, dass Ihre Fax Rückmeldung aus regulatorischen Gründen erforderlich ist
cobas®4800 System verschmutzte Linse: Möglichkeit falsch-positiver oder invalider Ergebnisse
(DEGMM516475)**

Sehr geehrter <<Kunde>>,

im Rahmen unserer Qualitätssicherungsmaßnahmen haben wir festgestellt, dass eine verschmutzte Linse in der Detektionseinheit des **cobas z 480** Analyzer (GMMI-Nr. 05200881001) zu falsch positiven oder invaliden Ergebnissen mit spezifischen **cobas®4800** IVD Assays führen kann.

Beschreibung der Situation

Roche hat 15 Reklamationen erhalten, in denen falsch-positive oder ungültige Ergebnisse mit bestimmten **cobas® 4800** IVD-Tests beanstandet wurden.

In den daraufhin durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass in 10 der 15 Fälle die Linsen im **cobas z 480** Analyzer verschmutzt waren. Nach der Reinigung der Linsen durch die zuständigen Außendienstmitarbeiter sind keine weiteren falsch-positiven Ergebnisse aufgetreten. Es wird vermutet, dass die falsch-positiven Ergebnisse entstanden, weil eine verschmutzte Linse cross-talk verursachte, das Fluoreszenzsignal aus tatsächlich positiven Kavitäten also in benachbarte gestreut wurde.

Die von diesem Problem betroffenen Tests wurden anhand testspezifischer Algorithmus-Parameter identifiziert. Zu den betroffenen Tests (für vollständige Arbeitsabläufe) zählen:

- **cobas®** CMV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HBV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HCV GT; HCV-Genotypisierungstest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HCV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HIV-1; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HIV-1; Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HSV 1 und 2 zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas®** HPV Test zur Verwendung auf dem **cobas® 4800** System
- **cobas® 4800** CT/NG Test
- **cobas®** CT/NG v2.0 Test

- **cobas**[®] Cdiff Test zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System

Zu den betroffenen Tests (für PCR-Only-Arbeitsabläufe) zählen:

- **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2
- **cobas**[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test
- **cobas**[®] KRAS Mutation Test

Ursachenanalyse

Es wurden interne Untersuchungen unter Anwendung mehrerer **cobas z** 480 Analyzer durchgeführt. Diese beinhalteten über 200 Testläufe mit den verwendeten Analyzern und unterschiedlichen Versiegelungsstatus der Mikrotiterplatte (nicht versiegelt; teilweise versiegelt). Die Untersuchungen bestätigten, dass eine unsachgemäße Versiegelung der Mikrotiterplatte eine Verschmutzung der Linsen begünstigt. Zwar konnten verschmutzte Linsen, nicht jedoch cross-talk und falsch-positive oder ungültige Ergebnisse reproduziert werden. Daraus lässt sich schließen, dass aufgrund einer unsachgemäß versiegelten Mikrotiterplatte verschmutzte Linsen allein keinen cross-talk bzw. falsch-positiven Ergebnisse verursachen. Hierfür sind vermutlich weitere Faktoren ausschlaggebend, z. B. Alter und Anwendung des Geräts oder die Umgebungsbedingungen im Labor.

Risikobewertung

Weltweit sind derzeit über 4000 **cobas z** 480 Analyzer installiert. Bislang sind 15 Fälle bekannt, in denen die Linse im **cobas z** 480 Analyzer derart verschmutzt war, dass falsch-positive oder ungültige Ergebnisse ausgegeben wurden (Reklamationsrate von ca. 0,38 %).

Bei Tests für Infektionskrankheiten ist die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender gesundheitlicher Folgen aufgrund eines falsch-positiven oder ungültigen/verzögerten Ergebnisses äußerst unwahrscheinlich (d. h. nicht wahrscheinlich). Im Falle falsch-positiver Ergebnisse wird das Risiko eines signifikanten gesundheitlichen Schadens dadurch gemindert, dass jedes positive Ergebnis im Kontext der klinischen Situation durch einen Arzt bewertet werden muss.

Im Falle ungültiger/verzögerter Ergebnisse wird das Risiko eines signifikanten gesundheitlichen Schadens i. d. R. dadurch gemindert, dass ein Rest der Probe für einen weiteren Test zur Verfügung steht (sodass die Diagnose nicht stark verzögert wird). Falls nicht, kann normalerweise problemlos eine neue Probe für einen Wiederholungstest entnommen werden. Außerdem können auch die Ergebnisse von parallel durchgeführten, diagnostischen Sekundärtests dem Risiko eines ungültigen Tests entgegenwirken.

Es besteht jedoch eine geringe Wahrscheinlichkeit medizinisch reversibler oder vorübergehender gesundheitlicher Beeinträchtigungen aufgrund falsch-positiver Ergebnisse, v. a., da fehlerhafte Ergebnisse ggf. nicht eindeutig nachweisbar sind. Somit wird dem Patienten u. U. eine falsche Diagnose gestellt, was psychischen Stress und unnötige Behandlungen nach sich ziehen kann. Medikamente können Nebenwirkungen/Toxizitäten verursachen, die jedoch in der Regel vorübergehend und reversibel sind.

Bei genomischen und onkologischen Tests ist die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender gesundheitlicher Folgen aufgrund eines ungültigen/verzögerten Ergebnisses für Risikogruppen sowie die Gesamtbevölkerung äußerst gering (d. h. nicht wahrscheinlich). In der Regel ist ein ungültiges Ergebnis nur eine geringfügige Unannehmlichkeit, da die betreffende Gewebeprobe erneut getestet oder eine weitere Blutprobe entnommen werden müsste. Es ist unwahrscheinlich, dass dies eine signifikante Verzögerung der therapeutischen Entscheidungsfindung zur Folge hat. Im schlimmsten Fall kann die Gewebeprobe nicht weiterverwendet werden und es ist eine neue Biopsie erforderlich, oder der Patient ist für eine weitere Blutentnahme nicht unmittelbar verfügbar.

Es besteht jedoch eine geringe Wahrscheinlichkeit schwerwiegender gesundheitlicher Folgen aufgrund eines falsch-positiven Ergebnisses für Risikogruppen (d. h. Krebspatienten) aufgrund der Einnahme potenziell toxischer Medikamente. Diesem

Risiko kann entgegengewirkt werden, da jedes positive Ergebnis im Kontext der klinischen Situation durch einen Arzt bewertet werden muss und dieser auf ungewöhnliche Mutationsstrukturen aufmerksam würde. Spräche ein Patient aufgrund des falsch-positiven Ergebnisses nicht auf die verschriebene Therapie an, würde diese Therapie außerdem nur kurzfristig verabreicht, bevor eine Standardtherapie initiiert würde

Maßnahmen durch Roche Diagnostics

Die Situation stellt ein potentielles Sicherheitsrisiko dar.

Kunden, die Tests für vollständige Arbeitsabläufe (virologisch, HPV, CT/NG, Cdiff) verwenden:

Tests für vollständige Arbeitsabläufe sind Tests, bei denen das **cobas x** 480 instrument zur automatisierten Probenvorbereitung zusammen mit dem **cobas z** 480 Analyzer zur Echtzeit-Amplifikation und Detektion verwendet wird.

Zu den betroffenen Tests (für vollständige Arbeitsabläufe) zählen:

- **cobas**[®] CMV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HBV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HCV GT; HCV-Genotypisierungstest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HCV; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HIV-1; Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HIV-1; Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HSV 1 und 2 zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HPV Test zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] 4800 CT/NG Test
- **cobas**[®] CT/NG v2.0 Test
- **cobas**[®] Cdiff Test zur Verwendung auf dem **cobas**[®] 4800 System

Bei diesen Kunden werden die Servicetechniker vor Ort die Linse in der Detektionseinheit des **cobas z** 480 Analyzers prüfen und ggf. reinigen. Außerdem werden aktualisierte Anweisungen zur Prüfung in den Wartungsplan der Service-Dokumentation aufgenommen und jährlich durchgeführt.

Kunden, die Tests für PCR-Only-Arbeitsabläufe (EGFR, BRAF, KRAS) verwenden:

Tests für PCR-Only-Arbeitsabläufe sind Tests, bei denen nur der **cobas z** 480 Analyzer zur Echtzeit-Amplifikation und Detektion verwendet und die Probenvorbereitung manuell durchgeführt wird.

Zu den betroffenen Tests (für PCR-Only-Arbeitsabläufe) zählen:

- **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2
- **cobas**[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test
- **cobas**[®] KRAS Mutation Test

Bei diesen Kunden werden die Servicetechniker vor Ort oder das Kundenservice-Center in Mannheim (über den Fernzugriff) Problemlberichte anfordern und prüfen, sofern erforderlich, einen Termin zur Reinigung vereinbaren. Roche arbeitet derzeit an der Entwicklung eines Service-Tools, das anhand von Rohdaten, die mit den genannten PCR-Only-Tests auf Kundenseite generiert wurden, analysiert, ob eine Reinigung der Linsen des **cobas z** 480 Analyzers erforderlich ist. Die Rohdaten entstammen den Problemlberichten und sollen cross-talk identifizieren. Es sind strenge Kriterien entwickelt worden, um verschmutzte Linsen vor der Ausgabe falsch-positiver Ergebnisse zu erkennen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind kurzfristige Lösungen zur Überprüfung und Reinigung (sofern erforderlich) der Linse und sind nicht dafür ausgelegt, Verschmutzungen bei der weiteren Verwendung zu verhindern. Wie bereits erwähnt sind für die Verschmutzung einer Linse, cross-talk und daraus resultierende falsch-positive Ergebnisse neben der unsachgemäßen Versiegelung der Mikrotiterplatte auch andere Faktoren ausschlaggebend. Durch die vorgeschlagenen Maßnahmen sollen der Status der Linsen bewertet und verschmutzte Linsen identifiziert werden, bevor falsch-positive Ergebnisse auftreten können.

Wichtiger Hinweis: Die Benutzerunterstützung enthält detaillierte Anweisungen zur korrekten Versiegelung der Mikrotiterplatten vor der Amplifikation/Detektion im **cobas z 480** Analyzer.

Maßnahmen durch die Kunden/Benutzer

Tests für Infektionskrankheiten:

Kunden sollten die SOPs des Labors befolgen, um das Risiko falsch-positiver Ergebnisse bei Tests zu ermitteln, bei denen sich ein abweichendes Ergebnis auf die Behandlung des Patienten auswirken könnte. Dies gilt u. U. auch für Tests, die für die Behandlung chronischer Krankheiten (z. B. Hepatitis C) oder für eine langfristige Überwachung (z. B. bei CMV-Patienten) eingesetzt werden, bei denen sich nur das aktuellste Ergebnis auf die Behandlung des Patienten auswirken könnte. Werden Tests zur Diagnose akuter, selbstlimitierender Erkrankungen verwendet, würde sich eine retrospektive Prüfung vorliegender Ergebnisse bzw. ein erneuter Test nicht auf die Behandlung des Patienten auswirken.

Genomische & onkologische Tests:

Zwar sind falsch-positive Ergebnisse nicht leicht zu erkennen, allerdings kann das daraus resultierende Risiko durch Berücksichtigung des klinischen Kontexts, das Erkennen ungewöhnlicher Mutationsstrukturen und durch kontinuierliche Qualitätskontrollen im Labor reduziert werden.

Wenden Sie sich an das Kundenservice-Center, wenn Sie ein ungültiges oder falsch-positives Ergebnis bei einem Test auf dem **cobas**[®] 4800 System beanstanden möchten.

Kommunikation dieser Korrekturmaßnahme

Diese Korrekturmaßnahme muss an alle Personen in Ihrer Einrichtung verteilt werden, die über das Problem in Kenntnis gesetzt werden müssen, sowie an alle Einrichtungen/Personen, denen potenziell betroffene Produkte zur Verfügung gestellt / verkauft wurden.

Bitte geben Sie diese Korrekturmaßnahme an andere Abteilungen/Personen weiter, für die diese Information relevant sein könnte.

Sorgen Sie dafür, dass diese Maßnahme und die daraus resultierenden Korrekturmaßnahmen über einen angemessenen Zeitraum berücksichtigt werden, um die Effektivität der Korrekturmaßnahme sicherzustellen.

Roche bestätigt hiermit, dass diese Korrekturmaßnahme auch an die zuständige Behörde gemeldet wurde.

Für Ihre Unterstützung, die unterschriebene Rücksendung der Faxantwort (alternativ mannheim.rochedirekt@roche.com) bis zum **16. Dez. 2020** und das Verständnis bedanken wir uns schon jetzt sehr herzlich und bedauern die hierdurch entstandenen Unannehmlichkeiten.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an unser Kundenservice-Center (+49 621 759 79329).

Freundliche Grüße,

Roche Diagnostics Deutschland GmbH

i. V.

i. V.

