

Notatka bezpieczeństwa

SBN-RMD-2020-002

RMD / **cobas**[®] 4800

Wersja 1

21 grudnia 2020 r.

Zabrudzony obiektyw **cobas** z 480: możliwość uzyskania nieważnych wyników lub wyników fałszywie dodatnich

Nazwa wyrobu	Analizator cobas z 480
GMMI / nr części	GMMI: 05200881001
Identyfikator wyrobu	Identyfikator urządzenia: 04015630929016
Identyfikator produkcji (Nr serii/Nr seryjny)	Nie dotyczy
Wersja oprogramowania	Nie dotyczy

Szanowni Państwo,

Opis sytuacji

Firma Roche otrzymała 15 reklamacji dotyczących wyników fałszywie dodatnich lub nieważnych dotyczących wybranych testów **cobas**[®] 4800 do diagnostyki in vitro.

W 10 z 15 analizowanych przypadków postępowanie wyjaśniające potwierdziło obecność zabrudzonego obiektywu w analizatorze **cobas** z 480. Po oczyszczeniu obiektywu przez przedstawiciela serwisu nie zaobserwowano dalszego występowania wyników fałszywie dodatnich. Fałszywie dodatnie wyniki przypisywano przenikaniu przestrzennemu (spowodowanemu brudnym obiektywem), z którego powodu sygnał fluorescencyjny z prawdziwie dodatnich dołków rozprasał się do dołków sąsiednich.

Objęte nieprawidłowością testy zidentyfikowano na podstawie parametrów algorytmu określonych dla danego testu.

Testy pełnoprzebiegowe, w których wystąpiła nieprawidłowość to:

- **cobas**[®] CMV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HBV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HCV GT Genotypowy test HCV do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HCV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HIV-1 Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HIV-1 Test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HSV 1 and 2 Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HPV Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] 4800 CT/NG Test,
- **cobas**[®] CT/NG v2.0 Test,
- **cobas**[®] Cdiff Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800.

Brudny obiekttyw cobas z 480: możliwość uzyskania nieważnych wyników lub wyników fałszywie dodatnich

Testy tylko z przebiegiem PCR, których nieprawidłowość dotyczyła to:

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

Analiza przyczyny

Przeprowadzono badania wewnętrzne polegające na użyciu wielu analizatorów **cobas z 480**. Wykonano ponad 200 przebiegów testów w tych analizatorach i różnymi warunkami uszczelniania płytki AD (nieuszczelnione; częściowo uszczelnione). Badania te potwierdziły, że niewłaściwe uszczelnienie płytki AD przyczynia się do zabrudzenia obiekttywu. Choć w badaniach tych użyto zabrudzonych obiekttywów, nie udało się odtworzyć przenikania przestrzennego i uzyskania wyników fałszywie dodatnich/nieprawidłowych. Obserwacje te sugerują, że spowodowane niewłaściwym uszczelnieniem samej płytki AD zabrudzenie obiekttywu nie powoduje przenikania przestrzennego i uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Prawdopodobnie istnieją dodatkowe czynniki, w tym wiek i użytkowanie aparatu, a także warunki środowiskowe w laboratorium, które przyczyniają się do zabrudzenia obiekttywów, przenikania przestrzennego i uzyskania wyników fałszywie dodatnich/nieprawidłowych.

Ocena zagrożenia

Obecna ilość zainstalowanych na całym świecie analizatorów **cobas z 480** przekracza 4000, a jak dotychczas zgłoszono 15 przypadków, w których analizatory **cobas z 480** miały brudne obiekttywy w stopniu, który umożliwił wygenerowanie wyników fałszywie dodatnich/nieprawidłowych (wskaźnik reklamacji ~ 0,38% w skali światowej).

W przypadku testów służących do diagnostyki chorób zakaźnych prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych niekorzystnych skutków zdrowotnych wynikających z fałszywie dodatniego lub nieważnego/opóźnionego wyniku jest bardzo małe (tj. raczej nieprawdopodobne). W przypadku wyników fałszywie dodatnich ryzyko istotnej szkody jest zmniejszone tym, że każdy wynik dodatni powinien zostać zinterpretowany przez lekarza w kontekście sytuacji klinicznej.

W przypadku testów nieważnych/opóźnionych ryzyko poniesienia szkody przez pacjenta może złagodzić fakt, że w większości przypadków nie dochodzi do przedłużenia opóźnienia w rozpoznaniu, ponieważ dostępna jest pozostała do innych badań próbka, a jeśli nie, próbkę można zazwyczaj ponownie pobrać do badania. Ponadto wyniki równoległych, wtórnych testów diagnostycznych mogą również zmniejszyć ryzyko uzyskania nieważnego wyniku testu.

Istnieje jednak niewielkie prawdopodobieństwo odwracalnych z medycznego punktu widzenia lub przemijających niekorzystnych skutków zdrowotnych z powodu uzyskania wyników fałszywie dodatnich, zwłaszcza że błędne wyniki mogą być trudno wykrywalne. W rezultacie pacjenci mogą otrzymać błędną diagnozę, co może u nich skutkować stresem psychicznym i wdrożeniem niepotrzebnego leczenia. Leki mogą powodować skutki uboczne/zatrucia, ale skutki te są zazwyczaj przejściowe i odwracalne.

W przypadku testów genetycznych i onkologicznych prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych niekorzystnych skutków zdrowotnych dla populacji o największym ryzyku i dla całej populacji w wyniku nieprawidłowego/opóźnionego wyniku jest bardzo małe (tj. w zasadzie nieprawdopodobne). W większości przypadków nieważny wynik byłby drobną niedogodnością wymagającą ponownego zbadania próbki tkanki lub pobrania innej próbki krwi. Spowodowanie znaczącego opóźnienia w podejmowaniu decyzji terapeutycznych byłoby mało prawdopodobne. W najgorszym przypadku może zabraknąć tkanki stanowiącej próbkę, co będzie wymagało przeprowadzenia nowej biopsji lub może wystąpić trudność dotycząca kolejnego pobrania krwi.

W przypadku uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, w wyniku narażenia na potencjalnie toksyczne leki istnieje jednak niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych dla populacji najbardziej zagrożonej (tj. pacjentów nowotworowych). Zagrożenie to można złagodzić, ponieważ każdy dodatni wynik testu należy interpretować w kontekście sytuacji klinicznej, dzięki czemu w przypadku raportowania nietypowych wzorców mutacji lekarze byłiby ostrzeżeni. Dodatkowo, jeśli pacjent nie zareagowałby na leczenie przepisane na podstawie wyniku fałszywie dodatniego, byłby leczony tylko przez krótki okres czasu zanim leczenie nie zostałoby zmienione na terapię standardową.

Brudny obiekt w cobas z 480: możliwość uzyskania nieważnych wyników lub wyników fałszywie dodatnich

Czynności podjęte przez firmę Roche Diagnostics

Niniejsza sytuacja stanowi potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa.

Dla użytkowników przeprowadzających pełnoprzebiegowe testy Wirusologiczne, HPV, CT/NG, C. Diff.:

Testy pełnoprzebiegowe to testy, które wykorzystują aparat **cobas x 480** podczas zautomatyzowanego przygotowania próbki razem z amplifikacją i detekcją przeprowadzaną w czasie rzeczywistym w analizatorze **cobas z 480**.

Objęte nieprawidłowością testy pełnoprzebiegowe to:

- **cobas**[®] CMV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HBV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HCV GT Genotypowy test HCV do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HCV Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HIV-1 Ilościowy test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HIV-1 Test do oznaczania kwasów nukleinowych do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HSV 1 i 2 Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] HPV Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800,
- **cobas**[®] 4800 CT/NG Test,
- **cobas**[®] CT/NG v2.0 Test,
- **cobas**[®] Cdiff Test do stosowania w Systemie **cobas**[®] 4800.

W przypadku tych użytkowników inżynierowie serwisu zaplanują wizyty w ośrodkach w celu sprawdzenia obiektów w analizatorach **cobas z 480**, a w razie potrzeby ich oczyszczenia. Dodatkowo, w harmonogramie przeglądów okresowych w dokumentacji serwisowej uwzględnione zostaną zaktualizowane instrukcje przeglądów, które będą wykonywane corocznie.

Dla użytkowników przeprowadzających tylko przebiegi PCR testów EGFR, BRAF i KRAS:

Testy obejmujące wyłącznie przebiegi PCR to te testy, które wykorzystują analizator **cobas z 480** wyłącznie do amplifikacji i detekcji w czasie rzeczywistym, w przypadku których przygotowanie próbki przeprowadzane jest manualnie.

Objęte testy tylko z przebiegiem PCR to:

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

W przypadku tych użytkowników inżynierowie serwisu poproszą o przygotowanie raportów o problemach i jeśli to konieczne, zaplanują wizyty mające na celu oczyszczenie obiektów. Firma Roche jest w trakcie opracowywania narzędzia serwisowego, które będzie wykorzystywać nieprzetworzone pliki danych użytkownika wygenerowane za pomocą odnośnych testów do diagnostyki in vitro przeprowadzanych tylko z przebiegiem PCR, aby określić, czy czyszczenie obiektu analizatora **cobas z 480** jest wymagane, czy nie. Narzędzie wykorzystuje nieprzetworzone dane (dane surowe -ang. raw data), które można znaleźć w raportach z oprogramowania o błędach, w celu zidentyfikowania przenikania przestrzennego. W celu identyfikacji zabrudzonego obiektu *przed* wygenerowaniem wyników fałszywie dodatnich, ustalone zostały surowe kryteria.

Proponowane działania to rozwiązania krótkoterminowe, polegające, jeśli to konieczne, na sprawdzeniu i wyczyszczeniu obiektu i nie mają one na celu zapobieżenia zabrudzenia obiektu podczas późniejszego użytkowania. Jak wspomniano powyżej, oprócz niewłaściwego uszczelnienia płytki AD istnieje wiele czynników, które przyczyniają się do zabrudzenia obiektu, co może skutkować przenikaniem przestrzennym i uzyskaniem wyników fałszywie dodatnich/nieprawidłowych. Oczekuje się, że zaproponowane czynności ocenią stan obiektu i umożliwią identyfikację brudnych obiektów zanim uzyskane zostaną wyniki fałszywie dodatnie. Należy zauważyć, że w części „Asystenta Użytkownika” znajdują się szczegółowe instrukcje dotyczące prawidłowego uszczelniania płytek AD przed amplifikacją/detekcją w analizatorze **cobas z 480**.

Brudny obiekt w cobas z 480: możliwość uzyskania nieważnych wyników lub wyników fałszywie dodatnich

Czynności, jakie powinien przedsięwziąć użytkownik

W przypadku testów do oznaczania chorób zakaźnych:

Aby zbadać możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników testów, w przypadku których zmiana w raportowaniu wyników mogłaby wpłynąć na postępowanie z pacjentem, klienci powinni postępować zgodnie ze standardowymi procedurami laboratoryjnymi. Może to dotyczyć testów stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych (np. wirusowego zapalenia wątroby typu C) lub testów stosowanych do monitorowania postępu choroby (np. CMV), w przypadku których tylko aktualny wynik pacjenta mógłby wpłynąć na jego terapię. W przypadku testów służących do diagnostyki ostrych, prowadzących do samowyleczenia się stanów, retrospektywny przegląd poprzednich wyników lub ponowne badanie nie spowodowałoby zmiany w postępowaniu z pacjentem.

Testy genetyczne i onkologiczne:

Podczas gdy wynik fałszywie dodatni może być trudny do wykrycia, kontekst kliniczny pacjenta, występowanie nietypowych wzorców mutacji i nieprzerwanie przeprowadzane laboratoryjne testy jakości są w stanie zmniejszyć ilość wyników fałszywie dodatnich.

Jeśli zaistnieją jakiegokolwiek podejrzenia dotyczące uzyskiwania nieprawidłowych lub fałszywie dodatnich wyników testów systemu **cobas**[®] 4800, należy skontaktować się z Regionalnym Centrum Wsparcia Klienta. Dane kontaktowe znajdują Państwo na ostatniej stronie niniejszego dokumentu.

Przekazywanie niniejszej Notatki bezpieczeństwa

Niniejszą notatkę należy przekazać wszystkim pracownikom organizacji, których może ona dotyczyć oraz innym osobom/podmiotom, których może dotyczyć.

Prosimy o nadanie należytej wagi tej notatce i wynikającym z niej czynnościom, mającym na celu skuteczność podjętych działań korygujących.

Poniższe oświadczenie jest obowiązkowe w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego, ale nie jest wymagane dla pozostałych krajów.

Brudny obiekt cobas z 480: możliwość uzyskania nieważnych wyników lub wyników fałszywie dodatnich

Niżej podpisany potwierdza, że niniejszą notatkę zgłoszono do właściwych Organów Nadzoru, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Przepraszamy za wszelkie niedogodności, jakie mogły wyniknąć z powyższej sytuacji i jednocześnie liczymy na Państwa zrozumienie.

Z wyrazami szacunku,

Adam Olejnik

Kierownik ds. Marketingu Produktów
z grupy Sequencingu



Mateusz Metlerski

Specjalista ds. Regulacji i Jakości

Dane kontaktowe:

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

Bobrowiecka 8

00-728 Warszawa

Nr tel. 0 800 909 505

E-mail polska.rcsc@roche.com