

Wichtige Korrekturmaßnahme

FSN-RMD-2020-002

RMD / **cobas**[®] 4800
Version 1
30. November 2020

Verschmutzte Linse bei **cobas z 480**: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse

Produktname	cobas z 480 Analyzer
GMMI/Teile-Nr.	GMMI: 05200881001
Gerätekenung	Gerätekenung: 04015630929016
Produktions-ID (Chargennr./Seriennr.)	nicht vorhanden
SW-Version	nicht vorhanden
Art der Massnahme	Korrekturmaßnahme im Feld (FSCA)

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

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 räumliches Übersprechen 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

Verschmutzte Linse bei cobas z 480: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse

- **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 räumliches Übersprechen und falsch-positive oder ungültige Ergebnisse reproduziert werden. Daraus lässt sich schliessen, dass aufgrund einer unsachgemäss versiegelten Mikrotiterplatte verschmutzte Linsen allein kein räumliches Übersprechen bzw. falsch-positive 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

Verschmutzte Linse bei cobas z 480: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse

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 Niederlassungen 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 Niederlassungen vor Ort Problembereiche anfordern und prüfen und, 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 Problembereichen und sollen räumliches Übersprechen 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, räumliches Übersprechen 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.

Verschmutzte Linse bei cobas z 480: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse

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 Ihre lokale Niederlassung, 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.

Beschreibung dieser Sicherheitsinformation

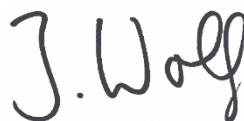
Nach den geltenden gesetzlichen Vorschriften sind wir verpflichtet, Korrekturen im Markt Swissmedic nachzuweisen. Wir möchten Sie deshalb bitten, die "Bestätigung" bis zum **14.12.2020** an Roche Diagnostics (Schweiz) AG zu retournieren.

Wir entschuldigen uns für sämtliche Unannehmlichkeiten, die Ihnen durch diese Situation entstehen. Zugleich hoffen wir auf Ihr Verständnis sowie auf Ihre Unterstützung.

Roche Diagnostics (Schweiz) AG



Dr. Oliver Kawach
Head of Product Management
Roche Diagnostics Schweiz



Dr. Johannes Wolf
Product Manager
Infectious Diseases

Kontaktinformationen

Customer Service Center
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz
Tel. 0800 80 66 80
E-mail service.rotkreuz@roche.com

Bestätigung

FSN-RMD-2020-002_Verschmutzte Linse bei cobas z 480: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse

Bitte bis 14. Dezember 2020 retournieren an:
info.rdch@roche.com

Kunden-Nr.: _____

Institution: _____

Kontaktperson: _____

Strasse: _____

PLZ / Ort: _____

Hiermit bestätigen wir, dass wir die dringende Sicherheitsinformation **FSN-RMD-2020-002_Verschmutzte Linse bei cobas z 480: Risiko ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse** schriftlich erhalten haben.

Datum

Unterschrift und Stempel