

Avis urgent de sécurité

FSN-RMD-2020-002

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

Objectifs encrassés sur cobas z 480 : risque de résultats invalides ou de faux positifs

Nom du produit	cobas c 480 analyzer
GMMI / N° réf.	GMMI : 05200881001
Identifiant du dispositif	Identifiant du dispositif : 04015630929016
Identifiant de production (N° de lot/N° de série)	Sans objet
Version logicielle	Sans objet
Type d'action	Mesure corrective de sécurité (Field Safety Corrective Action ou FSCA)

Chère cliente, cher client,

Description de la situation

Roche a reçu un total de 15 plaintes en lien avec des résultats invalides ou faux positifs avec certains tests de diagnostic *in vitro* réalisés sur **cobas**[®] 4800.

Les recherches organisées pour étudier ces plaintes ont confirmé la présence d'objectifs encrassés sur des **cobas z** 480 analyzer dans 10 des 15 cas aggravés. Aucun résultat faussement positif supplémentaire n'a été observé suite au nettoyage d'objectifs opéré par des ingénieurs d'entretien locaux. La survenue de faux positifs a été attribuée à un problème de diaphonie spatiale due à un objectif encrassé, le signal de fluorescence provenant de puits réellement positifs s'étant étendu à des puits adjacents.

Les tests concernés ont été identifiés sur la base de paramètres algorithmiques spécifiques à chaque test. Les tests de flux de travail complets incluent les tests suivants :

- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] CMV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HBV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test de génotypage **cobas**[®] HCV GT HCV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HCV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HIV-1 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test sur acides nucléiques **cobas**[®] HIV-1 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] HSV 1 et 2 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] HPV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] 4800 CT/NG,
- test **cobas**[®] CT/NG v2.0,
- test **cobas**[®] Cdiff à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System.

Objectifs encrassés sur cobas z 480 : risque de résultats invalides ou de faux positifs

Les tests de flux de travail de PCR uniquement incluent les tests suivants :

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

Analyse de la cause profonde

Des études internes ont été menées incluant l'utilisation de plusieurs **cobas z 480** analyzers, plus de 200 analyses de tests réalisées sur les analyseurs utilisés et une diversité de conditions de scellement de plaques AD (non scellée ; partiellement scellée). Ces études ont confirmé un problème de scellement incorrect de la plaque AD contribuant à l'encrassement d'objectifs. Bien qu'un encrassement d'objectifs ait été observé dans le cadre de ces études, le phénomène de diaphonie spatiale et la survenue de résultats invalides et de faux positifs n'ont pas été reproduits. Ces observations laissent supposer qu'un encrassement d'objectifs en lien avec un scellement incorrect de la plaque AD ne suffit pas à expliquer un problème de diaphonie spatiale et la survenue de résultats faussement positifs. D'autres facteurs sont probablement à prendre en compte, notamment l'âge et l'utilisation de l'instrument, de même que les conditions environnementales du laboratoire, contribuant à l'encrassement des objectifs et donc à la formation de diaphonie spatiale et à la survenue de résultats invalides / faux positifs.

Évaluation des risques

La base d'installation actuelle compte plus de 4000 **cobas z 480** analyzers dans le monde. À ce jour, nous avons recensé 15 signalements de cas où les **cobas z 480** analyzers incluaient un niveau d'encrassement d'objectifs suffisant pour produire des résultats invalides / faux positifs (~0,38 % du taux de plaintes).

Concernant les tests de maladies infectieuses, la probabilité d'effets secondaires graves en lien avec un résultat invalide/retardé ou faussement positif est extrêmement faible (c. à-d. improbable). En cas de résultats faussement positifs, le risque d'un quelconque danger significatif est compensé par le fait que chaque test positif doit être interprété par le médecin dans le contexte de la situation clinique.

En cas de résultats de tests invalides/retardés, le risque d'un quelconque danger significatif est compensé par le fait que dans la plupart des cas, il n'y ait pas de retard de diagnostic prolongé, étant donné qu'un échantillon résiduel est le plus souvent disponible pour un autre test. Si ce n'est pas le cas, un nouvel échantillon peut généralement être obtenu pour répéter le test. De plus, les résultats de tests de diagnostic parallèle secondaire peuvent également réduire le risque de test invalide.

Il existe toutefois une probabilité minimale d'effets indésirables médicalement réversibles ou temporaires en lien avec des résultats faussement positifs, notamment parce que les résultats erronés ne peuvent pas toujours être directement détectés. Par conséquent, des patients peuvent se voir attribuer un diagnostic erroné, provoquant un stress psychologique et le suivi d'un traitement inutile. Des effets secondaires/toxicités peuvent être causés par des médicaments, mais ces effets sont généralement temporaires et réversibles.

Pour les tests génomiques et d'oncologie, la probabilité de conséquences néfastes graves pour la santé chez la population la plus à risque et chez la population générale en lien avec un résultat invalide/retardé est extrêmement faible (c. à-d. improbable). Dans la plupart des cas, un résultat invalide ne constitue qu'un léger inconvénient nécessitant la réanalyse d'un échantillon de tissus ou l'obtention d'un autre échantillon sanguin. Il est très improbable que l'incident provoque un retard significatif quel qu'il soit concernant la prise de décision thérapeutique. Dans le pire des cas, l'échantillon de tissus est épuisé et nécessite une nouvelle biopsie ou le patient n'est pas immédiatement disponible pour une nouvelle prise de sang.

Il existe toutefois une probabilité minimale de conséquences néfastes graves pour la santé chez la population la plus à risque (par exemple les patients atteints de cancer) en lien avec un résultat faussement positif en raison de l'exposition à des médicaments potentiellement toxiques. Ce risque peut être atténué étant donné que tout test positif doit être interprété dans le contexte de la situation clinique et que les médecins sont informés lorsque des structures de mutation inhabituelles sont signalées. En outre, si le patient ne réagit pas au traitement thérapeutique prescrit sur la base du résultat faussement positif, le patient ne suit ce traitement que sur une durée limitée avant de passer à une thérapie de soins standard.

Objectifs encrassés sur cobas z 480 : risque de résultats invalides ou de faux positifs

Mesures prises par Roche Diagnostics

Cette situation représente un éventuel problème de sécurité.

Pour les clients de flux de travail complets réalisant des tests de virologie, HPV, CT/NG, Cdiff :

Les tests de flux de travail complets incluent ceux utilisant le **cobas x 480** instrument pour la préparation automatisée des échantillons conjointement au **cobas z 480** analyzer pour la détection et l'amplification en temps réel.

Les tests de flux de travail complets incluent les tests suivants :

- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] CMV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HBV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test de génotypage **cobas**[®] HCV GT HCV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HCV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test quantitatif sur acides nucléiques **cobas**[®] HIV-1 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test sur acides nucléiques **cobas**[®] HIV-1 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] HSV 1 et 2 à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] HPV à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System,
- test **cobas**[®] 4800 CT/NG,
- test **cobas**[®] CT/NG v2.0,
- test **cobas**[®] Cdiff à utiliser sur le **cobas**[®] 4800 System.

Pour ces clients, les organisations affiliées programment des visites sur site pour inspecter l'objectif optique de l'unité de détection du **cobas z 480** analyzer et le nettoyer au besoin. Par ailleurs, des instructions mises à jour concernant l'inspection seront incluses dans le programme de maintenance périodique dans la documentation de service, devant être appliquées une fois par an.

Pour les clients de flux de travail de PCR uniquement, réalisant des tests EGFR, BRAF et KRAS :

Les tests de flux de travail de PCR uniquement incluent ceux utilisant seulement le **cobas z 480** analyzer pour la détection et l'amplification en temps réel, où la préparation des échantillons est réalisée manuellement.

Les tests de flux de travail de PCR uniquement incluent les tests suivants :

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

Pour ces clients, les organisations affiliées demandent des rapports de problèmes pour examen et programment des visites de nettoyage si nécessaire. Roche travaille actuellement sur le développement d'un outil d'entretien devant utiliser les fichiers de données brutes de client générés avec les tests mentionnés de diagnostic *in vitro* de flux de travail de PCR uniquement pour déterminer si un nettoyage d'objectif de **cobas z 480** analyzer est nécessaire ou non. L'outil se base sur les données brutes issues des rapports de problèmes pour identifier le phénomène de diaphonie spatiale. Des critères rigoureux ont été établis pour identifier un objectif encrassé *avant* que des faux positifs puissent être générés.

Les mesures proposées sont des solutions à court terme qui consistent à examiner et nettoyer l'objectif si nécessaire, et dont le but est d'éviter que l'objectif ne s'encrasse au cours de son utilisation ultérieure. Comme mentionné ci-dessus, il existe de nombreux facteurs contribuant à l'encrassement de l'objectif outre le problème de scellement incorrect de la plaque AD pouvant entraîner un phénomène de diaphonie spatiale et la survenue de résultats invalides/faussement positifs. Les mesures proposées doivent permettre d'évaluer l'état des objectifs et d'identifier un objectif encrassé *avant* que des faux positifs puissent survenir. Il est important de noter que cette Assistance Utilisateur fournit des instructions détaillées sur la manière dont les plaques AD doivent être correctement scellées avant toute amplification/détection sur le **cobas z 480** analyzer.

Objectifs encrassés sur cobas z 480 : risque de résultats invalides ou de faux positifs

Mesures à prendre par le client/l'utilisateur

Pour les tests de maladies infectieuses :

Les clients doivent suivre les procédures opérationnelles standard de laboratoire pour examiner le risque de faux positifs concernant les tests pour lesquels un changement de rapport de résultat peut avoir un impact sur la prise en charge du patient. Cela peut s'appliquer aux tests utilisés dans la gestion de maladies chroniques (par exemple l'hépatite C) ou aux tests utilisés dans le cadre d'examens en série (par exemple CMV), où seul le résultat le plus récent d'un patient entraîne un risque d'impact sur sa prise en charge. Pour les tests utilisés dans le diagnostic de maladies aiguës spontanément résolutive, un examen rétrospectif de résultats précédents ou une réanalyse n'entraîne aucun changement dans la prise en charge du patient.

Pour les tests génomiques et d'oncologie :

Bien qu'un résultat faussement positif puisse être difficile à détecter, la situation clinique du patient, la survenue de structures de mutation inhabituelles et le contrôle continu de la gestion qualité du laboratoire permettent de compenser tout résultat faussement positif.

Contactez votre organisation affiliée locale en cas de suspicion de résultats invalides ou de faux positifs en lien avec des tests réalisés sur le **cobas**[®] 4800 System.

Diffusion de cet avis de sécurité

Cet avis doit être transmis à tous les membres de votre organisation concernés ou à toute organisation/toute personne concernée par la distribution/fourniture des dispositifs potentiellement affectés. Veuillez transmettre cet avis à toute autre organisation/personne affectée par cette mesure. Veuillez sensibiliser les personnes concernées à cet avis et à la mesure prise en conséquence pendant une période appropriée afin d'assurer l'efficacité de la mesure corrective.

Description de cette information de sécurité

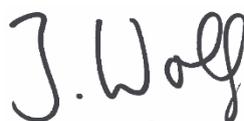
Conformément aux dispositions légales en vigueur, nous sommes tenus d'apporter la preuve des corrections effectuées sur le marché à Swissmedic. Nous vous prions donc de bien vouloir retourner la «confirmation» d'ici au **14.12.2020** à Roche Diagnostics (Suisse) SA.

Veuillez nous excuser pour la gêne occasionnée. Nous comptons sur votre compréhension et votre soutien.

Roche Diagnostics (Suisse) SA



Dr. Oliver Kawach
Head of Product Management
Roche Diagnostics Schweiz



Dr. Johannes Wolf
Product Manager
Infectious Diseases

Contact pour informations

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

Confirmation

FSN-RMD-2020-002_Objectifs encrassés sur cobas z 480: risque de résultats invalides ou de faux positifs

Veillez retourner jusqu'au 14 décembre 2020 à:
info.rdch@roche.com

N° de client: _____

Institution: _____

Interlocuteur: _____

Rue: _____

Code postal/lieu: _____

Nous confirmons par la présente d'avoir reçu l'information de sécurité importante
FSN-RMD-2020-002_Objectifs encrassés sur cobas z 480: risque de résultats invalides ou de faux positifs

Date

Signature et cachet