



2553970

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74
www.roszdravnadzor.gov.ru

28.03.2023 № *О14-188/23*

На № _____ от _____

О безопасности
медицинских изделий

Субъектам обращения
медицинских изделий

Руководителям
территориальных
органов Росздравнадзора

Медицинским организациям

Органам управления
здравоохранением субъектов
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности медицинских изделий, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения медицинского изделия письмо ООО «Рош Диагностика Рус», уполномоченного представителя производителя, о новых данных по безопасности при применении медицинского изделия «Наборы реагентов для системы модульной cobas 4800», производства «Рош Диагностика ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение от 03.08.2017 ФСЗ 2012/12715, срок действия не ограничен.

В случае необходимости получения дополнительной информации обращаться в ООО «Рош Диагностика Рус» (107031, Россия, Москва, Трубная пл., д. 2, тел.: +7 (495) 229-69-99).

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



Для всех заинтересованных лиц, использующих
Набор реагентов для определения мутаций **cobas EGFR v2**

Исх.: 0104/2102/2023

Дата: 21.02.2023

г. Москва

Ref.: SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V3

Ref.: Уведомлением по безопасности 0409/2206/2022 от 22.06.2022

Ref.: Уведомление по безопасности 0723/1309/2021 от 13.09.2021

Уведомление по безопасности

Касательно Набора реагентов для определения мутаций **cobas EGFR v2**: Возможность генерации ложноположительного результата наличия мутации Exon 20 Insertion

Название продукта	GMMI / Кат. №	Идентификатор продукта (Номер лота или серийный номер)	Номер РУ, Дата РУ	Производитель
Наборы реагентов для системы модульной cobas 4800 Набор реагентов для определения мутаций EGFR v2, 24 теста (cobas EGFR Mutation Test v2, 24 tests)	07248563190	-	ФСЗ 2012/12715 от 03.08.2017	1. Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany. 2. Roche Molecular Systems, Inc., 1080 US Highway 202, South Branchburg, NJ 08876, USA.
Инструмент/Система				

Уважаемый пользователь,

Ранее Уведомлением по безопасности 0723/1309/2021 от 13.09.2021 и Уведомлением по безопасности 0409/2206/2022 от 22.06.2022 мы уже информировали Вас о том, что компания Roche получила рекламации касательно увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins при использовании теста **cobas EGFR v2** (кат. № 07248563190).

В настоящем Уведомлении по безопасности, подготовленном на основании Сообщения по безопасности SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V3, приводится дополнительная информация по проблеме. **Вся обновленная информация выделена желтым цветом.**

ООО «Рош Диагностика Рус»

Россия, 115114, Москва
ул. Летниковская, дом 2, стр. 3
Бизнес-центр "Вивальди Плаза"

Тел.: +7 (495) 229 69 99
Факс: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

Roche Diagnostics Rus LLC

2, Letnikovskaya street, bld 3
Business Center "Vivaldi Plaza"
115114, Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 69 99
Fax: +7 (495) 229 62 64

www.roche.ru

Результаты расследования

В большинстве случаев было отмечено, что конечные пользователи извлекали ДНК из более, чем одного среза фиксированной в формалине и залитой в парафин ткани (FFPET) толщиной 5 микрон (мкм) или из срезов различной толщины.

В Инструкции по использованию набора для подготовки образцов ДНК **cobas** DNA Sample Preparation Kit (Кат. № 05985536190) указано, что следует использовать один срез FFPET толщиной 5 мкм.

В Инструкции по использованию теста **cobas** EGFR v2 сообщается:

- каждый образец ДНК должен иметь минимальную исходную концентрацию 2 нг/мкл для выполнения теста **cobas** EGFR v2. Если концентрация ДНК <2 нг/мкл, необходимо повторить процедуры депарафинизации, выделения ДНК и количественной оценки содержания ДНК для этого образца с использованием двух срезов FFPET по 5 мкм.
- если концентрация ДНК по-прежнему составляет <2 нг/мкл, нужно запросить еще один образец FFPET в соответствующем клиническом центре.

Во время внутреннего тестирования с использованием образцов FFPET, предоставленных заказчиком, получение ложноположительного результата наличия мутации Ex20Ins было воспроизведено для одного образца FFPET, который был обработан в соответствии с утвержденным методом подготовки образцов из Инструкции по использованию.

Получение ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins в образцах плазмы не исключается.

На основании результатов исследования, другие мутации, обнаруженные с помощью теста **cobas** EGFR v2 (Ex19Del, S768I, L858R, T790M, L861Q и G719X), не затрагиваются, поскольку для них используется другая концепция интерпретации результатов, нежели для EGFR Ex20Ins.

Анализ причины возникновения

Несмотря на широкомасштабное исследование проблемы увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins, окончательную первопричину ранних значений Ct Ex20Ins и увеличения вариабельности неспецифической амплификации мутации Ex20Ins определить не удалось. Результаты Ct для ложноположительных результатов Ex20Ins Mutation Detected были более ранними и более вариабельными для всех партий EGFR MMX3 v2, в которых использовалась определенная партия стандартного полимеразного фермента Z05 AS-1. Вполне вероятно, что более ранние значения Ct Ex20Ins в сочетании с повышенной вариабельностью результатов Ct привели к увеличению количества ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins.

В ходе исследования были выявлены дополнительные факторы, которые могут увеличить частоту ложноположительных результатов мутации Ex20Ins, в том числе сложность процесса производства фермента, а также использование нестандартных методов, таких как использование невалидированных методов количественного анализа ДНК (например, флуорометра).

Оценка риска

Частота возникновения

По состоянию на 18 августа 2021 года было подтверждено, что шестнадцать (16) случаев, о которых сообщали клиенты, связаны с описанной проблемой. В некоторых случаях конечные пользователи сообщили об увеличении количества случаев положительных результатов наличия мутации Ex20Ins при использовании теста cobas EGFR v2.

Мутации EGFR Ex20Ins встречаются примерно в 2–3% всех случаев немелкоклеточного рака легкого, что составляет примерно 10–12% всех видов рака с задокументированной мутацией EGFR (<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>).

Вероятность обнаружения

Ложноположительные результаты наличия мутации Ex20Ins могут быть обнаружены при выполнении секвенирования или тестов на основе ПЦР.

Серьезность последствий

Получение ложноположительного результата наличия мутации Ex20Ins может привести к негативным последствиям в зависимости от нескольких сценариев, описанных ниже. Некоторые из них маловероятны или крайне маловероятны.

1. Ложноположительный результат наличия мутации Ex20Ins может привести к:
 - Ненадлежащему применению амивантамаба (Rybrevant, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), май 2021 г.; условное регистрационное удостоверение ЕМА ЕС, октябрь 2021 г.; Министерство здравоохранения Канады условно одобрен, апрель 2022 г.) или мобоцетиниба (Exkivity, одобрен FDA США, сентябрь 2021 г.) и отсрочке стандартного лечения (SOC) (химиотерапия или иммунотерапия) на 2–3 месяца;
 - Задержке назначения иммунотерапии (или комбинированной терапии) при выборе стандартного алгоритма ведения пациентов в странах, где таргетная терапия против мутации EGFR Ex20Ins не одобрена, а согласно нормативным медицинским руководствам не рекомендовано проводить иммунотерапию при наличии любой мутации EGFR.
2. Ложноположительный результат наличия мутации Ex20Ins в комбинации с сенсibiliзирующей (e.g., Ex19Del, L858R) или резистентной (T790M) EGFR-мутацией в редких случаях может привести к:
 - Назначению неэффективного лечения (амивантамабом или мобоцетинибом, если они доступны) вместо соответствующей терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR (TKI). Однако вероятно, что врач назначит соответствующую терапию;
 - Задержке назначения иммунотерапии при выборе стандартного алгоритма ведения пациентов при прогрессировании заболевания в случае применения ингибиторов тирозинкиназ (включая осимертиниб) на 2–3 месяца.

Решение Совета по безопасности Roche Diagnostics

Для пробоподготовки клиенты должны использовать набор для выделения ДНК cobas® DNA Sample Preparation Kit (Кат. № 05985536190, РУ № ФСЗ 2012/12715 от 03.08.2017) и строго следовать Инструкции по использованию набора.

Обновлено для уточнения: клиенты не должны сообщать пациентам о результатах наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученные с помощью теста на мутацию cobas® EGFR V2, если только такие результаты не были подтверждены другим клинически валидированным методом для мутаций EGFR Ex20Ins.

Чтобы снизить вероятность обнаружения ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins, Roche Diagnostics планирует внедрить новый метод функционального высвобождения и модификацию исходного материала фермента полимеразы Z05 AS-1 для проверки партий перед использованием сырья в производстве тестовых наборов EGFR V2. Окончание исследования ожидается к 4 кварталу 2023 года.

Параллельно с этим Roche Diagnostics планирует внедрить обновление программного обеспечения для анализа образцов EGFR v2 с измененными пороговыми значениями Ex20Ins, чтобы снизить риск получения ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins. Реализация ожидается в 3 квартале 2024 года, в зависимости от получения разрешений регулирующих органов.

Действия, которые должны предпринять заказчики/пользователи

- При анализе образцов FFPET клиенты должны следовать Инструкции по использованию набора **cobas** DNA Sample Preparation Kit.
- До внедрения обновленного программного обеспечения для EGFR v2 клинические лаборатории не должны сообщать пациентам о результатах наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученных с помощью теста **cobas** EGFR v2, если только эти результаты не были подтверждены другим клинически валидированным методом (например, секвенированием или другими тестами на основе ПЦР).
- Если при проведении теста **cobas** EGFR Mutation Test v2 был получен результат «мутация Ex20Ins обнаружена», клиенты должны подтвердить результат альтернативным методом (например, секвенированием, или другими тестами на основе ПЦР).
- Клиенты должны следовать инструкциям, чтобы предотвратить риск для пациентов из-за выявленных ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученных с помощью теста **cobas** EGFR v2.

Распространение настоящего уведомления по безопасности на местах

Настоящее Уведомление по безопасности предназначено для всех заинтересованных лиц в Вашей организации или других организациях, которые получали данную продукцию.

Пожалуйста, перешлите данное уведомление другим лицам, которых она может касаться.

Приносим свои извинения за причиненные неудобства, которые могут быть связаны с данной ситуацией, и надеемся на Ваше понимание и поддержку.

Во исполнение положений ГОСТ Р ИСО 13485 и требований Росздравнадзора, мы обращаемся к заказчикам и пользователям с просьбой по получении настоящего Уведомления по безопасности незамедлительно подписать Подтверждение об уведомлении (прилагается) и выслать его по указанным в Подтверждении реквизитам.

Мы заранее благодарим Вас за оперативно присланное нам подписанное Подтверждение об уведомлении.

Контакты

В случае возникновения вопросов обратитесь, пожалуйста, в Центр поддержки пользователей Roche:

Бесплатная линия: 8-800-100-68-96 Время работы с 08:00 до 18:00 (по московскому времени),

Понедельник – пятница

e-mail: russia.rcsc@roche.com

С уважением,

Специалист по продукции

Тел: +7 (964) 769 17 91

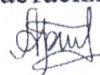
Электронная почта: anastasia.belova@roche.com

Медицинский менеджер Онкология

Тел: +7 (495) 229-69-99

Электронная почта: elena.bogdanova@roche.com

Анастасия Белова



Подписано: Google
Endpoint Verification
Дата: 22.02.2023

Елена Богданова

Elena

Bogdanova

Digitally signed by Elena Bogdanova
DN: cn=Elena Bogdanova, o=RU,
o=Roche Diagnostics Rus LLC,
email=elena.bogdanova@roche.com
Date: 2023.02.22 11:40:23 +0300'