



Alla cortese attenzione di:
Direzione Sanitaria
Responsabile Laboratorio Analisi
Responsabile Vigilanza Dispositivi Medici

Monza, 8 Febbraio 2017

Avviso di Sicurezza Urgente

Possibilità di Risultati Falsi Negativi con i test **cobas**[®] HIV-1 e **cobas**[®] HBV sullo strumento **cobas**[®] 4800

Nome del prodotto	cobas [®] HIV-1 Test per l'utilizzo sul sistema cobas [®] 4800, GMMI: 06979599190 cobas [®] HBV Test per l'utilizzo sul sistema cobas [®] 4800, GMMI: 06979564190
SW Version	Not Applicable
Tipo di Azione	Field Safety Corrective Action (FSCA)

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

Nell'ambito della sorveglianza continua che viene effettuata sui nostri prodotti desideriamo comunicarLe quanto segue: in circostanze estremamente rare l'algoritmo cinetico utilizzato dal software per i test **cobas**[®] HIV-1 e HBV sul sistema **cobas**[®] 4800 potrebbe interpretare impropriamente come negativo un campione con una carica virale estremamente alta (risultato falso negativo). Questa situazione accade quando la curva di amplificazione PCR presenta un ciclo soglia Ct inferiore al valore minimo previsto dal test, e la curva viene interpretata dall'algoritmo cinetico come "negativa" anziché "invalida".

Sono implicati quei campioni clinici che contengono cariche virali estremamente alte, superiori ai limiti superiori di quantificazione (ULoQ) dei test sopra citati. Tali cariche virali si ritrovano raramente tra i campioni clinici e di conseguenza non sono stati utilizzati durante i test in fase di sviluppo o nei test interni.

Le cariche virali impattate sono:

- Per il test HIV-1: valori superiori o uguali a 230.000.000 copie/mL , con limite superiore previsto dal test 10.000.000 copie/mL. (Valori superiori o uguali a $2.3E+08$ copie/mL con limite superiore previsto dal test = ULoQ= $1.00E+07$ copie/mL)
- Per il test HBV: valori superiori o uguali a 40.500.000.000 IU/mL, con limite superiore previsto dal test= 1.000.000.000 IU/mL . (Valori superiori o uguali a $4.05E+10$ IU/mL , con limite superiore previsto dal test= ULoQ: $1.00E+09$ IU/mL)

Con i test per la carica virale di HIV-1 e HBV sopra descritti si potrebbero ottenere risultati falsi negativi in campioni con titoli estremamente elevati, raramente o mai visti tra i campioni clinici.

Sebbene le conseguenze avverse per la salute nello scenario peggiore possano essere gravi, la probabilità che si verifichino queste conseguenze dovute a risultati falsi negativi è remota per entrambi i test HIV-1 e HBV.

Per HIV, cariche virali estremamente alte potrebbero essere viste solo in una piccola minoranza di pazienti sottoposti al test, come quelli con infezione acuta da HIV-1 o pazienti in stadio terminale senza terapia antiretrovirale. Dato che i pazienti con nuova diagnosi sono tutti invitati a terapia antiretrovirale, e pazienti in fase tardiva possono essere sotto altre terapie per prevenire infezioni opportunistiche e potrebbero effettuare test aggiuntivi, la probabilità che un risultato falso negativo possa causare conseguenze avverse per la salute è remota. Inoltre da un punto di vista medico, in questa situazione il beneficio di accedere ad un test per la carica virale HIV-1 supera di gran lunga il rischio.

Per HBV, cariche virali estremamente alte si potrebbero riscontrare in pazienti in fase immuno tollerante e con trasmissione perinatale. Tali cariche virali potrebbero essere viste solo in pazienti che non ricevono la terapia anti-virale. (persino in caso di farmaco resistenza , la terapia risulterà comunque in cariche virali minori dovute a una diminuita vitalità virale). Per il monitoraggio del trattamento quindi risultati falsi negativi non rappresentano un problema).

Un risultato falso negativo in tali pazienti desterebbe il sospetto di un risultato errato a causa della discordanza tra un risultato HBeAg positivo e una carica virale HBV non rilevabile. Altri riscontri clinici e di laboratorio che non si allineano con una carica virale falsa negativa probabilmente genererebbero test e indagini aggiuntive per chiarire la discordanza tra test sierologici e test molecolare .

Nello scenario peggiore un risultato falso negativo potrebbe comportare un ritardo nell' inizio del trattamento, con una remota possibilità di conseguenze avverse sulla salute dovute alla progressione ad una patologia epatica in fase terminale o carcinoma epatocellulare. Di nuovo, il beneficio della rilevazione della carica virale supera di gran lunga i rischi.

Azioni intraprese da Roche Diagnostics

La situazione descritta rappresenta un problema di sicurezza per i test **cobas**[®] HIV-1 e HBV sul sistema **cobas**[®] 4800. Non ci sono problemi di sicurezza per gli altri test eseguibili su questo sistema.

La causa è attualmente in corso di valutazione ed è legata all'algoritmo cinetico utilizzato per i test coinvolti. Entro il primo trimestre 2017 saranno disponibili nuovi file strumentali aggiornati (Assay Specific Analysis Packages - ASAPs) per i test **cobas**[®] HIV-1 e HBV su **cobas**[®] 4800. Si ricorda agli utilizzatori che i test coinvolti sono intesi per un utilizzo congiunto con altre evidenze cliniche e di laboratorio.

Azioni richieste all'utilizzatore

Nella gran parte dei casi non c'è necessità di rivedere dati di carica virale generati in precedenza in quanto i pazienti che avessero avuto un risultato falso negativo con il test **cobas**[®] HIV-1, avrebbero comunque avuto una diagnosi di HIV-1 o per una successiva analisi con **cobas**[®] HIV-1 di un campione con carica virale inferiore al limite impattato, oppure ottenuta attraverso altre evidenze cliniche e di laboratorio.

In uno scenario raro, un paziente con infezione acuta da HIV potrebbe non essere diagnosticato se avesse avuto una positività al test di screening HIV di quarta generazione (per la presenza dell'antigene HIV), un test di conferma basato su anticorpi negativo, e quindi un risultato falso negativo **cobas**[®] HIV-1, senza ulteriori test effettuati. Laboratori che sospettano di aver avuto casi appartenenti a questo raro scenario dovrebbero accertarsi che non siano necessarie ulteriori azioni.

E' possibile considerare la ripetizione del test per quei pazienti che generano un risultato Target Not Detected e per i quali, sulla base di altre evidenze cliniche e di laboratorio, ci si potrebbe aspettare di avere cariche virali estremamente elevate.

Per HIV-1 questo potrebbe essere il caso di pazienti con sospetto clinico di infezione acuta da HIV o pazienti con infezione terminale da HIV.

Per HBV, si potrebbe trattare di pazienti positivi per Antigene e (HBeAg) e in fase di immunotolleranza o in caso di trasmissione perinatale.

Comunicazione di questo avviso di sicurezza

La preghiamo di informare tutto il personale interessato. E di mantenere la consapevolezza del presente avviso/azione per un periodo di tempo adeguato per garantire l'efficacia dell'azione correttiva.

La preghiamo anche di trasferire questa informazione ad altre organizzazioni / individui sui quali questa azione potrebbe andare ad impattare.

Per qualsiasi ulteriore informazione La invitiamo a chiamare il nostro Regional Customer Support Center al numero verde 800.610.619 e selezionare il supporto applicativo per la Biologia Molecolare.

Le chiediamo di confermarci via fax tramite il modulo allegato ed entro 15 gg dal ricevimento della presente, il recepimento delle indicazioni contenute nella presente comunicazione.

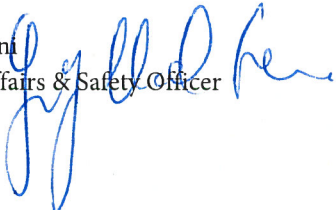
Le confermiamo che questo Avviso di Sicurezza è stato comunicato alle Autorità Competenti.

Ci scusiamo per gli inconvenienti che questa problematica potrebbe averLe causato.

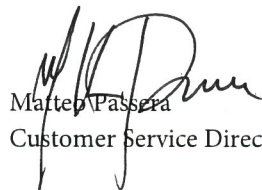
Cordiali saluti

Roche Diagnostics S.p.A.

Giorgio Molteni
Regulatory Affairs & Safety Officer



Maffeo Passera
Customer Service Director



Fax Cover Sheet

Destinatario: Spett. Roche Diagnostics S.p.A. **Fax:** 039 2817509
Viale G.B. Stucchi 110
20900 Monza
Alla c.a. Regional Customer Support Center
Beatrice Pizzorno

Data:

N° di pagine: 1 (incl. questa)

Avviso di Sicurezza Urgente

Possibilità di Risultati Falsi Negativi con i test cobas[®] HIV-1 e cobas[®] HBV sullo strumento cobas[®] 4800

Nome del prodotto cobas[®] HIV-1 Test per l'utilizzo sul sistema cobas[®] 4800, GMMI: 06979599190
cobas[®] HBV Test per l'utilizzo sul sistema cobas[®] 4800, GMMI: 06979564190

SW Version Not Applicable

Tipo di Azione Field Safety Corrective Action (FSCA)

Spett.le Roche Diagnostics S.p.A.,
con riferimento alla Vostra comunicazione del 7 Febbraio 2017, inerente quanto in oggetto,
si dichiara di aver preso visione ed aver implementato le informazioni ed azioni correttive
al riguardo.

Distinti saluti

Nome /titolo (stampatello) _____

Indirizzo _____ Città _____

Struttura _____

Data _____ Timbro dell'ente _____

Firma _____