



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

Monza, 30/11/2020

Avviso di sicurezza Urgente

Lenti sporche cobas z 480: potenziali risultati invalidi o falsi positivi

Nome prodotto:	cobas z 480
GMMI / Part No:	GMMI: 05200881001
Descrizione prodotto:	Analizzatore PCR Real-time
Tipo di azione:	Azione correttiva di sicurezza (Field Safety Corrective Action FSCA)

Gentile cliente,
Desideriamo informarla che, nell'ambito del costante monitoraggio dei prodotti immessi sul mercato, è stato evidenziato quanto segue:

Descrizione della situazione

Roche ha ricevuto 15 segnalazioni riportanti risultati falsi positivi o invalidi con alcuni test **cobas**[®] 4800 IVD. Le indagini sulle segnalazioni hanno confermato la presenza di lenti sporche all'interno dell'analizzatore **cobas z 480** in 10 dei 15 casi presentati. Dopo la pulizia delle lenti a cura del personale locale Field Service Engineers, non si sono osservati ulteriori risultati falsi positivi. I risultati falsi positivi sono stati attribuiti ad un'interferenza di segnale *cross-talk*, dovuto alle lenti sporche, dove il segnale fluorescente dai pozzetti con veri positivi si è propagato ai pozzetti adiacenti.

I test impattati sono stati identificati sulla base dei parametri degli algoritmi specifici.

Roche Diagnostics S.p.A
- società unipersonale

Viale G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza
Capitale sociale € 18.060.000 i.v.
C.F./ P. IVA / R.I. 10181220152

Customer Service
V.le G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza MB

Tel 800610619

I test coinvolti con workflow completo includono:

- **cobas**[®] CMV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HBV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HCV GT HCV genotyping test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HCV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HIV-1 Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HIV-1 Nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HSV 1 and 2 Test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HPV Test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] 4800 CT/NG Test,
- **cobas**[®] CT/NG v2.0 Test,
- **cobas**[®] Cdiff Test for use on the **cobas**[®] 4800 System.

I test coinvolti con workflow solo PCR includono:

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

Analisi della causa

Sono stati effettuati studi interni che includono l'uso di molti analizzatori **cobas z** 480, più di 200 test eseguiti sugli analizzatori utilizzati e una varietà di condizioni di sigillatura delle piastre di amplificazione AD plate (non sigillate, parzialmente sigillate). Questi studi confermano che una sigillatura impropria delle AD-plate contribuisce a sporcare le lenti. Anche se lenti sporche sono state osservate in questi studi, un'interferenza di segnale *cross-talk* e risultati positivi/ invalidi non sono stati riprodotti. Queste osservazioni suggeriscono che le sole lenti sporche dovute a sigillatura impropria delle AD-plate non causano un'interferenza di segnale *cross-talk* e risultati falsi positivi. Vi sono probabili fattori aggiuntivi, tra i quali l'età e l'utilizzo dello strumento, così come le condizioni ambientali, che contribuiscono a sporcare le lenti, a un'interferenza di segnale *cross-talk* e ai risultati falsi positivi/ invalidi.

Valutazione del rischio

Vi sono più di 4000 analizzatori **cobas z** 480 installati nel mondo, e sono stati riportati ad oggi 15 casi dove l'analizzatore **cobas z** 480 presentava lenti sporche al punto da generare risultati falsi positivi/ invalidi (quota di Complaint di circa 0.38%).

Per i test relativi alle malattie infettive la probabilità di seri eventi avversi per la salute dovuti a risultati falsi positivi o a risultati invalidi/ritardati è estremamente improbabile. In caso di risultato falso positivo il rischio di un danno significativo è mitigato dal fatto che ciascun risultato positivo dovrebbe essere interpretato da un clinico nel contesto della situazione clinica. In caso di risultati test invalidi/ritardati il rischio di danno significativo può essere mitigato dal fatto che nella gran parte dei casi non ci sarà un ritardo prolungato nella diagnosi poiché spesso c'è disponibilità di un residuo di campione per effettuare un altro test e nel caso in cui non ci sia, di solito si può ottenere un nuovo campione per ripetere il test. Inoltre anche il risultato in parallelo di test diagnostici secondari può ridurre il rischio di test invalidi. Esiste tuttavia una remota probabilità di effetti avversi sulla salute, transitori o reversibili dal punto di vista medico, dovuti a risultati falsi positivi, soprattutto perché risultati errati potrebbero non essere immediatamente rilevabili. Di conseguenza, ai pazienti può essere fornita una diagnosi errata, con



conseguente disagio psicologico e trattamenti non necessari. Gli effetti collaterali / tossicità potrebbero essere causati da farmaci, ma questi sarebbero generalmente temporanei e reversibili.

Per i test Genomics e Oncology la probabilità di gravi conseguenze negative per la salute per la popolazione a maggior rischio e per la popolazione complessiva a causa di un risultato non valido / ritardato è estremamente improbabile. Nella maggior parte dei casi, un risultato non valido rappresenterebbe un piccolo inconveniente che richiederebbe la ripetizione del test di un campione di tessuto o l'ottenimento di un altro campione di sangue. Sarebbe improbabile un ritardo significativo nel processo decisionale terapeutico. Nella peggiore delle ipotesi l'esaurimento del campione di tessuto richiederebbe una nuova biopsia o il paziente potrebbe non essere immediatamente disponibile per un altro prelievo di sangue. Esiste, tuttavia, una remota probabilità di gravi conseguenze negative per la salute per la popolazione a maggior rischio (cioè, malati di cancro) da un risultato falso positivo, dovuto all'esposizione a farmaci potenzialmente tossici. Questo rischio può essere mitigato in quanto qualsiasi test positivo dovrebbe essere interpretato nel contesto della situazione clinica e i medici sarebbero allertati dalla segnalazione pattern di mutazione insoliti. Inoltre, se il paziente non avesse risposto alla terapia prescritta in base al risultato falso positivo, starebbe in terapia solo per un breve periodo di tempo prima di passare a una terapia standard.

Azioni intraprese da Roche Diagnostics

Questa situazione rappresenta un potenziale problema per la sicurezza.

Per clienti con Workflow completo che eseguono test di virologia, HPV, CT/NG, C.Diff:

I test con Workflow completo includono quelli che utilizzano il **cobas x 480** per la preparazione automatizzata dei campioni insieme all'analizzatore **cobas z 480** per l'amplificazione e il rilevamento in Real-time.

I test con Workflow completo interessati includono:

- **cobas**[®] CMV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HBV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HCV GT HCV genotyping test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HCV Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HIV-1 Quantitative nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System
- **cobas**[®] HIV-1 Nucleic acid test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HSV 1 and 2 Test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] HPV Test for use on the **cobas**[®] 4800 System,
- **cobas**[®] 4800 CT/NG Test,
- **cobas**[®] CT/NG v2.0 Test,
- **cobas**[®] Cdiff Test for use on the **cobas**[®] 4800 System.

Per questi clienti, Roche Diagnostics pianificherà visite in loco per ispezionare le lenti ottiche nell'unità di rilevamento dell'analizzatore **cobas z 480** e pulirle, se necessario. Inoltre all'interno della documentazione di service saranno incluse le istruzioni di ispezione aggiornate nel programma di manutenzione periodica e verranno eseguite ogni anno.

Per i clienti con workflow solo PCR che eseguono i test EGFR, BRAF e KRAS:

Roche Diagnostics S.p.A
- società unipersonale

Viale G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza
Capitale sociale € 18.060.000 i.v.
C.F./ P. IVA / R.I. 10181220152

Customer Service
V.le G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza MB

Tel 800610619



I test con workflow solo PCR includono quelli che utilizzano solo l'analizzatore cobas z 480 per la PCR Real-time in cui la preparazione del campione viene eseguita manualmente.

I test con workflow solo PCR coinvolti includono:

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

Per questi clienti, Roche Diagnostics richiederà i Problem Report da revisionare e, se necessario, pianificherà le visite di pulizia. Roche sta sviluppando uno strumento di service che utilizzerà i file di dati grezzi del cliente generati con i test con workflow solo PCR IVD di riferimento per determinare se la pulizia delle lenti dell'analizzatore cobas z 480 è necessaria o meno. Lo strumento utilizza i dati grezzi, trovati nei Problem Report, per identificare un'interferenza di segnale *cross-talk*. Sono stati stabiliti criteri rigorosi per identificare una lente sporca *prima* che vengano generati risultati falsi positivi.

Le azioni proposte sono soluzioni a breve termine per controllare e pulire l'obiettivo, se necessario, e non hanno lo scopo di impedire che la lente si sporchi durante l'uso successivo. Come notato sopra, ci sono molteplici fattori che contribuiscono alla generazione di una lente sporca oltre alla sigillatura impropria della piastra AD plate che potrebbe provocare un'interferenza di segnale *cross-talk* e risultati falsi positivi / invalidi. Le azioni proposte dovrebbero valutare lo stato delle lenti e identificare una lente sporca prima che si verifichino falsi positivi. È importante notare che l'assistenza per l'utente fornisce istruzioni dettagliate su come sigillare correttamente le piastre AD plate prima dell'amplificazione / rilevamento nell'analizzatore **cobas z 480**.

Azioni da intraprendere da parte del cliente/ utilizzatore

Per test per malattie infettive:

I clienti dovrebbero seguire le procedure operative standard di laboratorio per indagare sulla possibilità di risultati falsi positivi per i test in cui una modifica nel riportare i risultati potrebbe influire sulla gestione del paziente. Ciò potrebbe applicarsi ai test utilizzati nella gestione delle malattie croniche (ad esempio l'epatite C) o a quelli utilizzati nel monitoraggio seriale (ad esempio CMV) in cui solo il risultato più recente per un paziente avrebbe il potenziale di influenzare la gestione. Per i test utilizzati per la diagnosi di condizioni acute e auto-limitanti, una revisione retrospettiva dei risultati precedenti o un nuovo test non comporterebbe un cambiamento nella gestione del paziente.

Per i test Genomics & Oncology:

Mentre un risultato falso positivo può risultare di difficile identificazione, il contesto clinico del paziente, il verificarsi di pattern di mutazione insoliti e i test in corso di gestione della qualità in laboratorio aiuteranno a mitigare un risultato falso positivo.

Vi preghiamo di contattare Roche Diagnostics al numero verde 800.610.619 nel caso si verifichi qualunque segnalazione di risultati non validi o falsi positivi con i dosaggi del sistema cobas[®] 4800.



Comunicazione di questo Avviso di Sicurezza

Le chiediamo di confermarci, entro 15gg dal ricevimento della presente, il recepimento delle istruzioni inviando il modulo allegato, per fax o per e-mail agli indirizzi indicati.

La preghiamo inoltre di informare tutto il personale interessato e tutti coloro ai quali avete distribuito i prodotti interessati.

Le confermiamo che la presente nota informativa è stata comunicata alle Autorità Competenti.

Per qualsiasi chiarimento o informazione La preghiamo di contattarci attraverso il numero verde 800.610.619.

Ci scusiamo per gli inconvenienti causati al Suo laboratorio, ma confidiamo possa condividere con noi i continui sforzi tesi alla salvaguardia della salute del paziente.

Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

Luis Fernando Perez

Regional Customer Support Center Manager

Giorgio Molteni

Regulatory Affairs & Safety Officer



Modulo di Risposta

Destinatario: Spett.
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110
20900 MONZA
Rif. SBN-RMD-2020-002

Fax : 02 38093574
PEC: roche-diagnostics@pec.tiemponord.it

Data:

N° di pagine:

Avviso di sicurezza Urgente

Lenti sporche cobas z 480: potenziali risultati invalidi o falsi positivi

Nome prodotto:	cobas z 480
GMMI / Part No:	GMMI: 05200881001
Descrizione prodotto:	Analizzatore PCR Real-time
Tipo di azione:	Azione correttiva di sicurezza (Field Safety Corrective Action FSCA)

Spett.le Roche Diagnostics S.p.A.,
con riferimento alla Vostra comunicazione del 30/11/2020, 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

Struttura

Data

Timbro dell'ente

Firma

Roche Diagnostics S.p.A
- società unipersonale

Viale G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza
Capitale sociale € 18.060.000 i.v.
C.F./ P. IVA / R.I. 10181220152

Customer Service
V.le G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza MB

Tel 800610619