



Для лабораторий, использующих
Elecsys Folate III, Elecsys Folate RBC
на анализаторе **cobas e 411**,
модулях **cobas e 601/e 602**, модуле **cobas e 801**

Дата: 10.01.2023
Исх.: 0002/1001/2023
Ref.: QN-RDS-CoreLab-2022-067 V2

г. Москва

**Уведомление по качеству
касательно потери сигнала с набором реагента Elecsys Folate III**

Название продукта	ГММ/ Кат. №	Идентификатор продукта (Номер лота или серийный номер)	Номер РУ, Дата РУ	Производитель
Наборы реагентов и калибраторов для анализаторов иммунологических Elecsys 2010 (Rack/Disk), cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных Modular Analytics, Cobas 6000 Набор реагентов для определения фолиевой кислоты (Folate III Elecsys, cobas e)	07559992190	596881 648223 596894	ФСЗ 2007/00150 от 25.03.2016	"Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116 D-68305 Mannheim, Germany
Набор реагентов для количественного определения фолата в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL) Набор реагентов для количественного определения фолата в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL) в составе: 1. Кассета с основными реагентами: M, R1, R2 - 1 шт. в упаковке. 2. Кассета с реагентами для предварительной обработки: PT1, PT2 - 1 шт. в упаковке. 3. Инструкция по применению. (Elecsys Folate III cobas e analyzers/FOL)	07027290190	590062	РЗН 2021_15004 От 09.08.2021	1. Roche Diagnostics GmbH Centralised and Point of Care Solutions, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany. 2. Roche Diagnostics GmbH Centralised and Point of Care Solutions, Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Germany.
Наборы реагентов и калибраторов для анализаторов Elecsys 2010 (Rack/Disk), Cobas e 411 (Rack/Disk) и платформ модульных Modular Analytics, cobas 6000, cobas 8000 Набор реагентов для определения фолиевой кислоты в эритроцитах (Folate RBC Elecsys, cobas e)	05944295190	596898	ФСЗ 2012_13067 от 19.10.2012	"Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
Инструмент/Система	Анализатор cobas e 411 Модуль cobas e 601 Модуль cobas e 602 Модуль cobas e 801			

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

Уважаемый пользователь,

Обновленная информация указана синим цветом.

Информируем Вас о том, что на основании полученных рекламаций от клиентов и внутренних расследований была подтверждена проблема, связанная с потерей сигнала для следующих лотов набора реагентов Elecsys Folate III:

- Набор Elecsys Folate III лота 590062 (кат. № 07027290190) для **cobas e 801**
- Набор Elecsys Folate III лота 596881 (кат. № 07559992190) для **cobas e 411/601/602**.

Следующие наборы реагентов: Elecsys Folate лота 596894 III и Elecsys Folate RBC лота 596898 были произведены тогда же, когда и набор Elecsys Folate III затронутого лота 596881 (кат. № 07559992190), и потому считаются затронутыми описанной проблемой.

Вторая версия Уведомления по качеству информирует о том, что были выявлены новые лоты набора реагентов для анализаторов **cobas e 411/601/602**, затронутые указанной проблемой:

- Набор Elecsys Folate III лота 657860 (кат. № 07559992190)
- Набор Elecsys Folate RBC лота 657986 (кат. № 05944295190).

Описание ситуации

Основные рекламации клиентов получены в отношении:

- тенденции к завышенным результатам измерения Контроля Качества (иногда с сильным отклонением от спецификаций $> +3SD$),
- снижении стабильности калибровки (и необходимости частой калибровки),
- низких калибровочных сигналов,
- непрохождения калибровок из-за низкого фактора калибровки и/или ошибки минимального сигнала.

Для набора реагента Elecsys Folate III лота 590062 (кат. № 07027290190) затрагиваются оба Протокола методики: для фолата сыворотка/плазма и Протоколы методики для фолата в эритроцитах.

На основании полученных данных от НИОКР и глобального мониторинга, наборы реагентов Elecsys Folate III лота 657860 (кат. № 07559992190) также затронуты проблемой, связанной с потерей сигнала. Ранее описанные лоты реагентов производились практически в то же время, что и лот 657860 (кат. № 07559992190), поэтому он, возможно, тоже затронут указанной проблемой. В настоящее время не было получено ни одной рекламации для лотов 657860, 657986. Затронутые проблемой лоты представлены в таблице ниже.

Наименование Кат. номер	Анализаторы	Незатронутый проблемой лот	Затронутый проблемой лот
Elecsys Folate III 07559992190	cobas e 411/601/602	651618 (срок годности: июль 2023)	596881 (срок годности: июнь 2023) 648223 (срок годности: июнь 2023) 657860 (срок годности: декабрь 2023)
Elecsys Folate III 07027290190	cobas e 801	651508 (срок годности: апрель 2024) 657684 (срок годности: июнь 2024)	590062 (срок годности: август 2023)
Elecsys Folate RBC 05944295190	cobas e 411/601/602	-	596898 (срок годности: август 2023) 657986 (срок годности: июнь 2024)

Влияние на клиентов:

1. Непрерывная потеря сигнала приводит к снижению стабильности калибровки, что в свою очередь приводит к завышенным результатам Контроля Качества и завышенным результатам измерения образца спустя некоторое время после калибровки.

В ходе внутреннего расследования была проведена оценка наборов на соответствие указанной в Инструкции к реагенту частоте калибровки. Контрольная сыворотка PreciControl Varia и нативные образцы были измерены затронутыми лотами реагентов (590062, 596881 и 657860). Заявленная частота калибровки при использовании на анализаторе одного и того же лота реагентов («лотовая калибровка») не была выполнена для наборов реагентов лотов 590062, 596881 и 657860. Заявленная частота калибровки при использовании на анализаторе одного и того же набора реагентов («реагентная/кассетная/R.Pack калибровка») не была выполнена для наборов реагентов лота 590062. (Критерий приемлемости: отклонение $\leq 0,6$ нг/мл для образцов с концентрацией < 4 нг/мл и отклонение $\leq 15\%$ для образцов с концентрацией > 4 нг/мл по сравнению с результатами измерения в день калибровки).

Поэтому для всех затронутых лотов, с которыми наблюдается потеря сигнала, требуется более частая калибровка в соответствии с Инструкцией по использованию реагента.

2. Непрохождение калибровки может произойти из-за нарушения критерия калибровочного фактора и/или ошибки минимального сигнала калибровки. [Поскольку калибровочные сигналы затронутых проблемой наборов постепенно снижаются, то вероятность непрохождения калибровки со временем возрастает.](#)

Причина возникновения

[В ходе расследования было обнаружено, что текущая ситуация связана с компонентом реагента R2 в затронутых лотах. Однако, дальнейшее расследование, направленное на поиск первопричины, продолжается.](#)

Оценка риска

Частота возникновения

Проблема затрагивает все наборы затронутых лотов.

Вероятность обнаружения

Проблема обнаруживается при получении завышенных результатов измерения в ходе процедуры Контроля Качества и/или при непрохождении калибровки. Непрерывная потеря сигнала приводит к снижению стабильности калибровки. Если калибровка не удалась и/или Контроль Качества выходит за указанные диапазоны, результаты проб пациентов не должны измеряться/выдаваться.

Серьезность последствий

Максимальное наблюдаемое отклонение составило +46% для образца с низкой концентрацией (верная концентрация 3,21 нг/мл, полученное значение 4,67 нг/мл). По данным ВОЗ, концентрации фолатов в сыворотке и эритроцитах для определения фолатного статуса во всех возрастных группах:

- 3–5,9 нг/мл — возможный дефицит

- < 3 нг/мл — дефицит

Таким образом, проблема не влияет на медицинское решение.

Кроме того, согласно надлежащей клинической практике, перед принятием медицинского решения требуется дополнительная диагностика, а именно:

- *Фолатный статус:*
 - фолаты в сыворотке крови свидетельствуют о недавнем приеме фолиевой кислоты, и однократное измерение последней не может быть использовано для дифференциальной диагностики между временным снижением потребления фолиевой кислоты с пищей и состояниями хронического дефицита;
 - концентрация фолатов в эритроцитах полезна для определения долгосрочного статуса фолиевой кислоты, поскольку продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. Считается, что только повышенное содержание циркулирующего гомоцистеина является индикатором функциональной недостаточности фолатов.
- *Мегалобластная анемия:*
 - дифференциальную диагностику для определения потенциальной причины следует начинать только после выявления макроцитоза. Диагностические алгоритмы включают несколько других тестов, таких как общий анализ крови (СВС), уровень гемоглобина, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (МСНС), средний объем эритроцитов (МСV), уровень витамина В12 (кобаламин), антитела к внутреннему фактору, антитела к париетальным клеткам или уровень гастрина для выявления пернициозной анемии, печеночные пробы и др.
- *Беременные женщины:*
 - беременным женщинам настоятельно рекомендуется ежедневный пероральный прием 400 мкг (0,4 мг) фолиевой кислоты для предотвращения осложнений беременности и врожденных дефектов у плода.

Таким образом, медицинский риск, связанный с наблюдаемой проблемой, следует рассматривать как крайне маловероятный.

Важная информация

Внутренние действия

1. Было ускорено производство новых лотов реагентов. Ожидается, что глобально они будут изготовлены в июне 2022 г. и доступны к продаже в июле 2022 (согласно текущему плану): для **cobas e 801** лот 651508 (Elecsys Folate III, кат. № 07027290190), для **cobas e 411**, **cobas e 601** и **cobas e 602** лот 651618 (Elecsys Folate III, кат. № 07559992190).
2. Промежуточное решение: для затронутых лотов будут предоставлены более низкие минимальные сигналы, чтобы смягчить ситуацию для клиентов, которые столкнулись с непрохождением калибровки из-за нарушения критерия минимального сигнала. Это необходимо для того, чтобы обеспечить возможность калибровки до тех пор, пока не будут доступны новые лоты на производстве. При более низких минимальных сигналах снижается частота неудачных калибровок из-за описанной проблемы, а возможность выполнять процедуры калибровки обеспечивается на более длительное время.

Внутреннее тестирование на производстве подтвердило, что более низкие минимальные сигналы являются приемлемыми, что обеспечивает надежные результаты измерения

образца (учитывая, что частая калибровка выполняется, как указано в разделе «Действия для клиентов» ниже).

Нижние минимальные сигналы будут реализованы следующим образом:

- Для **cobas e 801**:

Elecsys Folate III кат. № 07027290190

Была опубликована новая электронная документация (e-file) для затронутого лота 590062 Elecsys Folate III, содержащая более низкие критерии минимального сигнала для калибровки. Когда новый набор реагентов затронутого лота регистрируется на приборе, автоматически используется обновленная версия (V2) лот-специфичных электронных файлов. Клиентам нужно обновить калибраторы в системе путем повторной загрузки по лоту CalSet (и, если применимо, контроли по лоту PC Varia) (см. «Действия для клиентов»).

Важная информация: частая калибровка, как указано ниже (см. «Действия для клиентов»), по-прежнему необходима.

- Для **cobas e 411**, **cobas e 601** и **cobas e 602**:

Elecsys Folate III кат. № 07559992190

Для этих анализаторов было технически невозможно обеспечить более низкие минимальные сигналы через обновленные электронные файлы. Вместо этого затронутый лот 596881 набора Elecsys Folate III (кат. №07559992190) был повторно стандартизирован и планируется к выпуску как лот 648223 (кат. № 07559992190) с заниженными параметрами для критерия минимального сигнала. Работоспособность лота 648223 была подтверждена в ходе соответствующих испытаний и процедур по рестандартизации.

Важная информация: частая калибровка, как указано ниже (см. «Действия для клиентов»), по-прежнему необходима.

Для Elecsys Folate RBC (кат. № 05944295190) промежуточное решение с пониженными минимальными сигналами предоставляться не будет, рекомендуется использовать другие доступные лоты.

Действия для клиентов

Следующее временное решение применимо для лотов 590062, 596881, 596894, 596898, 648223, [657860](#), [657986](#):

- Поскольку потеря сигнала приводит к снижению стабильности калибровки, необходимо увеличить частоту калибровки до уровня, указанного в Инструкции к реагенту. Благодаря этому предотвращаются риски получения завышенных значений Контроля Качества, выходящих за пределы диапазона, и обеспечивается надежная работа. Рекомендации по частоте калибровки, указанные ниже, основаны на данных внутреннего исследования с учетом различной пропускной способности со стороны клиентов.
- а) При использовании одного и того же лота реагентов повторную калибровку («лотовую калибровку») следует выполнять следующим образом:

Для лотов [590062](#), [596881](#), [596898](#), [648223](#):

=> Для клиентов, использующих ежедневно один или несколько наборов: выполняйте калибровку каждые 3 дня.

=> Для клиентов, использующих менее одного набора реагентов в день: выполняйте калибровку с каждым новым набором реагентов.

Для лотов 657860, 657986:

=> Для клиентов, использующих еженедельно один или несколько наборов: выполняйте калибровку каждые 7 дней.

=> Для клиентов, использующих менее одного набора реагентов в неделю: выполняйте калибровку с каждым новым набором реагентов.

Обратите внимание: лотовая калибровка может быть выполнена только в том случае, если набор реагентов был зарегистрирован на борту анализатора менее чем за 24 часа до процедуры калибровки. В противном случае калибровка действительна только для конкретного набора («реагентная/кассетная/R.Pack калибровка»).

- b) При использовании одного и того же набора реагентов на анализаторе повторную калибровку («реагентная/кассетная/R.Pack калибровка») следует выполнять следующим образом:

Для лотов 590062, 596881, 596898, 648223:

=> Каждые 3 дня независимо от пропускной способности.

Для лотов 657860, 657986:

=> Каждые 7 дней независимо от пропускной способности.

- Рекомендуется загружать только то количество наборов реагентов, которое необходимо для одного дня работы (минимизация времени нахождения реагентных упаковок на борту).
- Упаковки с реагентом следует контролировать, как описано в Инструкции по использованию реагента с целью обеспечения надежности результатов лабораторных исследований: разные уровни контрольной сыворотки (с различными концентрациями) следует измерять не реже одного раза каждые 24 часа при реализации методики анализа: один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки для оценки стабильности набора.
- Если контрольные значения выходят за пределы назначенного целевого диапазона, необходимо выполнить новую калибровку. Затем с набором реагентов следует провести процедуру Контроля Качества, как описано выше, с признанием результатов исследований недействительными или необходимости повторного измерения образцов пациентов после прохождения процедуры Контроля Качества.
- Чтобы исключить какие-либо локальные факторы, техническое обслуживание прибора должно проводиться в соответствии с руководством оператора. Если после установки набора сигналы внезапно стали занижаться (при этом измерительная ячейка давно была установлена, обслуживание выполняется нерегулярно), то с высокой долей вероятностью состояние измерительной системы анализатора будет оказывать негативное влияние на результаты калибровки. Рекомендуется проводить сервисные работы в установленные сроки, чтобы минимизировать риски.
- В случае непрохождения калибровки набор реагентов использовать нельзя. Необходимо использовать новый набор реагентов.

Если после выполнения всех вышеперечисленных действий калибровка по-прежнему не проходит или результаты измерения Контроля Качества стабильно выходят за пределы назначенного диапазона, оператору следует перейти на другой доступный лот реагента (при его наличии).

Дополнительная информация для клиентов, уже использующих затронутый лот 590062 Elecsys Folate III (кат. № 07027290190) на модуле **cobas e 801**:

Новая электронная документация, содержащая заниженные калибровочные параметры для критерия минимального сигнала, была опубликована для лота 590062.

В связи с обновлением лот-специфичных электронных файлов лоты калибраторов (499796 и 564253 и лот флакона 573355 PC V1 (лот набора PC Varia 579472) также должны быть обновлены.

Новые версии:

- CalSet лот 499796: версия 504 на **cobas e 801**
- CalSet лот 564253: версия 503 на **cobas e 801**
- PC V1 лот флакона 573355 (набор PC Varia, лот 579472): версия 105 на **cobas e 801**,

Клиенты, использующие лоты калибраторов (CalSet) и контролей (PC Varia), должны будут перезагрузить соответствующие лоты с помощью обычного процесса загрузки параметров, как описано в соответствующих Руководствах оператора/Руководствах пользователя.

Дополнительная информация

Для регистрации рекламации и оформления замены просим Вас обратиться в Центр поддержки пользователей и предоставить следующую информацию:

- *результаты отчёта о калибровке с номером затронутой упаковки;*
- *количество использованного калибратора.*

После получения замены просим Вас обеспечить уничтожение бракованных наборов.

Распространение настоящего уведомления по качеству на местах

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

Пожалуйста, перешлите данное уведомление другим организациям/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.

Контакты

В случае возникновения вопросов обратитесь, пожалуйста, в службу поддержки Roche:

Бесплатная линия: 8 800 100-68-96

Время работы: понедельник – пятница с 08:00 до 18:00 по Московскому времени

e-mail: russia.rcsc@roche.com.

С уважением,

Менеджер по продукции

Тел: +7 (495) 229-69-99

Электронная почта: daria.dynkina@roche.com

Дарья Дынкина

Медицинский менеджер

Тел: + 7 (495) 229-69-99

Электронная почта: maria.kosyakova@roche.com

Мария Косякова