



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

Исх.: 0409/2206/2022

Дата: 22.06.2022

г. Москва

Ref.: SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 **V2**

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 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 приводится дополнительная информация по проблеме. Вся обновленная информация выделена желтым цветом.

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.

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

В Инструкциях 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

Вероятной причиной увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins была модификация пепфаблоком фермента полимеразы Z05 AS-1 — одного из основных реагентов, используемых для анализа. Модификация фермента полимеразы Z05 AS-1 с помощью пепфаблока привела к более ранним значениям Ct и увеличению вариабельности неспецифичной амплификации мутации EGFR Ex20Ins. Полученные в результате этого более ранние значения Ct в сочетании с повышенной вариабельностью привели к увеличению количества ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins.

Исследование также выявило сопутствующие факторы, способные увеличить частоту получения ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins. Например, использование недопустимого метода количественного определения (например, метода Qubit), который может занижать значения концентрации ДНК в сравнении с валидированным методом, приводящим к увеличению содержания ДНК, которая становится более концентрированной, чем ожидалось.

В результате проведенных исследований были изготовлены экспериментальные партии ферментов и мастер-смесей для проведения дополнительных испытаний, необходимых для определения причины возникновения проблемы. Окончание расследования ожидается в 3-м квартале 2022 года. По завершении исследований будут определены корректирующие и предупреждающие действия, которые затем будут реализованы по мере необходимости. Сроки реализации каких-либо действий в настоящее время не определены.

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.

Действия, которые должны предпринять заказчики/пользователи

- При анализе образцов FFPEТ клиенты должны следовать Инструкции по использованию набора cobas DNA Sample Preparation Kit (Кат. № 05985536190).
- 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

Анастасия Белова

Медицинский менеджер Онкология

Тел: +7 (495) 229-69-99

Электронная почта: elena.bogdanova@roche.com

Елена Богданова