

Notatka bezpieczeństwa

SBN-RDS-Molecular Lab-2021-011

RDS/cobas® EGFR Mutation Test v2

Wersja 1

5 października 2021 r.

cobas®EGFR Mutation Test v2: Możliwość uzyskania wyników fałszywie wykrytej mutacji EGFR (insercji w eksonie 20)

Nazwa produktu	cobas® EGFR Mutation Test v2
GMMI/ nr części identyfikator urządzenia	GMMI: 07248563190 Identyfikator urządzenia: 00875197005448
Identyfikator produkcji (Nr partii/Nr seryjny)	Nie dotyczy (nie dotyczy konkretnego numeru serii zestawu)
Wersja SW	Nie dotyczy

Szanowni Państwo,

Opis sytuacji

Firma Roche Diagnostics chciałaby powiadomić, iż otrzymała reklamacje dotyczące otrzymywania wyników fałszywie wykrytej mutacji, insercji w eksonie 20 (Ex20Ins), uzyskiwanych podczas badań testem **cobas®** EGFR Mutation Test v2.

W większości eskalowanych przypadków zauważono, że użytkownicy końcowi izolowali DNA ze skrawka FFPET o grubości większej niż 5 mikronów (μm) lub ze skrawków o różnej grubości.

Instrukcja używania dołączona do zestawu **cobas®**DNA Sample Preparation Kit (nr kat. 05985536190), która zawiera szczegółowe kroki, jak przeprowadzić prawidłowo proces izolacji DNA z próbek tkanki, stosując test **cobas®**EGFR Mutation Test v2, precyzyjnie wskazuje, aby stosować skrawek FFPET o grubości 5 μm , aby materiał został przygotowany prawidłowo.

Instrukcja używania testu **cobas®**EGFR Mutation Test v2 wskazuje:

- Minimalne stężenie roztworu podstawowego DNA musi wynosić 2 ng/ μL , aby można było wykonać test. Jeżeli stężenie roztworu podstawowego DNA jest < 2 ng/ μL , należy powtórzyć procedury: pozbowienia próbek parafiny, izolacji DNA i oceny ilościowej stężenia DNA z użyciem dwóch skrawków FFPET tej próbki o grubości 5 μm .
- Jeżeli stężenie roztworu podstawowego DNA nadal jest < 2 ng/ μL , należy zwrócić się do ośrodka klinicznego, zlecającego wykonanie badania, o przysłanie kolejnej próbki FFPET.

Obecnie trwa ustalenie przyczyny źródłowej nieprawidłowości. Podczas wewnętrznie przeprowadzanych testów, stosując dostarczone od klientów próbki FFPET, odtworzono wynik fałszywie wykrytej mutacji Ex20Ins dla określonej próbki FFPET, która została przepracowana zgodnie ze zwalidowaną metodą przygotowania próbki, opisanej w Instrukcji obsługi. W oparciu o zaobserwowane dane, wyniki fałszywie wykrytej mutacji Ex20Ins przedstawiono jako próbki o niskiej wartości pozytywnej.

cobas[®] EGFR Mutation Test v2: Ryzyko fałszywie wykrytej mutacji (insercja w eksonie 20)

Nie wyklucza się generowania wyników fałszywie wykrytej mutacji Ex20Ins w przypadku próbek osocza.

Częstość występowania

Na dzień 18 sierpnia 2021 r., potwierdzono, że 16 eskalowanych przypadków ma związek z opisaną nieprawidłowością. W podgrupie tychże przypadków, użytkownicy końcowi zgłosili wzrost wyników pozytywnych wykrytych mutacji Ex20Ins.

Częstość występowania mutacji EGFR Ex20Ins wynosi ~2-3% we wszystkich przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), reprezentując ~10-12% wszystkich przypadków raka z udokumentowaną mutacją EGFR (<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>).

Wykrywalność

Fałszywie wykryte mutacje Ex20Ins mogą zostać wychwycone podczas sekwencjonowania lub innych badań molekularnych opartych na metodzie PCR.

Dotkliwość zjawiska

Wynik fałszywie wykrytej mutacji Ex20Ins może prowadzić do szkodliwych zdarzeń, w zależności od wystąpienia kilku możliwych scenariuszy opisanych poniżej, wśród których wybrane mogą okazać się mało prawdopodobne lub też bardzo mało prawdopodobne:

- Samodzielna, fałszywie wykryta mutacja Ex20Ins może prowadzić do:
 - Niewłaściwie prowadzonej terapii opartej o amiwantamab (zatwierdzonego przez FDA w maju 2021 r.), opóźniając tym samym wprowadzenie terapii standardowej (ang. SOC; (chemioterapii lub immunoterapii) o 2-3 miesiące. Wpływ amiwantamabu nie ma znaczenia w krajach, w których lek jest niedostępny.
 - Opóźnienie immunoterapii SOC w wybranych krajach poza USA, gdzie na podstawie lokalnych wytycznych i przepisów nie dopuszcza się podawania immunoterapii, w przypadku, gdy została wykryta jakakolwiek mutacja EGFR.
- Fałszywie wykryta mutacja Ex20Ins w połączeniu z mutacją uczulającą EGFR (np. delecja w eksonie 19., L858R) w momencie diagnozy w rzadkich przypadkach, może prowadzić do zastosowania nieskutecznej terapii (amiwantamabem) zamiast odpowiedniego leczenia opartego na TKI EGFR. Jednakże, jest również prawdopodobne, że lekarz zaleciłby odpowiednią terapię TKI EGFR zamiast amiwantamabu.
- Istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że fałszywie wykryta mutacja Ex20Ins w połączeniu z mutacją uczulającą u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu terapią TKI EGFR (w tym ozymertynibem), może prowadzić do opóźnienia standardowej terapii SOC o 2-3 miesiące.
- Istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, jednak teoretycznie, fałszywie wykryta mutacja Ex20Ins w połączeniu z mutacją oporności EGFR T790M w momencie progresji na TKI EGFR może prowadzić do nieskutecznego leczenia (amiwantamabem), opóźniając tym samym leczenie ozymertynibem o 2-3 miesiące.

cobas® EGFR Mutation Test v2: Ryzyko fałszywie wykrytej mutacji (insercja w eksonie 20)

Działania podjęte przez firmę Roche Diagnostics (jeśli dotyczy)

Roche kontynuuje ustalenie przyczyny źródłowej przyczyny nieprawidłowości.

Działania, które powinny zostać podjęte przez klienta/użytkownika

Klienci muszą przestrzegać instrukcji używania dołączonej do zestawu **cobas®**DNA Sample Preparation Kit (nr kat. 05985536190) podczas wprowadzania próbki. Jeśli wynik wykrytej mutacji Ex20Ins jest uzyskany przy zastosowaniu testu **cobas®**EGFR Mutation Test v2, klienci muszą potwierdzić wynik za pomocą innej metody (np. sekwencjonowania lub innych badań molekularnych opartych na metodzie PCR).

Laboratoria kliniczne powinny wziąć pod uwagę dostępność oraz to, czy terapia amiwantamabem jest zatwierdzona w danym kraju, a także kwalifikowalność do immunoterapii w ramach SOC, w przypadku, gdy potwierdzi się obecność jakiegokolwiek mutacji EGFR, podczas określania zakresu dat w raporcie z wynikami testu (TRR) stosując **cobas®**EGFR Mutation Test v2, który należy przejrzeć retrospektywnie i który powinien być zgodny z lokalnymi wytycznymi oraz procedurami.

Laboratoria kliniczne zlokalizowane na terenie Stanów Zjednoczonych mogą rozważyć przegląd wyników uzyskanych od maja 2021 r. (21 maja 2021 r. Amiwantamab został zatwierdzony przez US FDA dla pacjentów z NSCLC z mutacją EGFR Ex20Ins). TRR z wynikiem wykrytej mutacji Ex20Ins może być przesłanką do przeprowadzenia testów potwierdzających, sekwencjonowania lub innych badań molekularnych opartych na metodzie PCR, według uznania dyrektora laboratorium CAP/CLIA.

Przekazywanie niniejszej notatki bezpieczeństwa

Niniejszą notatkę należy przekazać wszystkim pracownikom organizacji, których może ona dotyczyć oraz innym osobom/podmiotom, których może dotyczyć.

Prosimy o nadanie należytej wagi tej notatce i wynikającym z niej czynnościom, mającym na celu skuteczność podjętych działań korygujących.

Poniższe oświadczenie jest obowiązkowe w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego, ale nie jest wymagane dla pozostałych krajów.


Niżej podpisany potwierdza, że niniejszą notatkę zgłoszono do właściwych Organów Nadzoru, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

cobas[®] EGFR Mutation Test v2: Ryzyko fałszywie wykrytej mutacji (insercja w eksonie 20)

Przepraszamy za wszelkie niedogodności, jakie mogły wyniknąć z powyższej sytuacji i jednocześnie liczymy na Państwa zrozumienie.

Z poważaniem,

Adam Olejnik
Kierownik ds. Produktu Sekwencjonowania


Mateusz Metlerski
Starszy specjalista ds. Regulacji i Jakości

Dane kontaktowe:

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa
Nr tel. 0 800 909 505
E-mail polska.rcsc@roche.com