



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012  
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38  
www.roszdravnadzor.gov.ru

03.09.2024 № 014 - 999 / 24

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О безопасности  
медицинских изделий



Субъектам обращения  
медицинских изделий

Руководителям  
территориальных  
органов Росздравнадзора

Медицинским организациям

Органам управления  
здравоохранением субъектов  
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности медицинских изделий, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения письмо ООО «Рош Диагностика Рус» о новых данных по безопасности при применении медицинского изделия «Наборы реагентов для системы модульной sobas 4800», производства «Рош Диагностикс ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение от 03.08.2017 № ФСЗ 2012/12715, срок действия не ограничен.

В случае необходимости получения дополнительной информации обращаться в ООО «Рош Диагностика Рус» по контактными данным, указанным в приложении.

Приложение: на 7 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



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

Исх.: 0216/0706/2024

Дата: 07.06.2024

г. Москва

Ref.: SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V1-4

Ref.: Уведомлением по безопасности 0409/2206/2022 от 22.06.2022

Ref.: Уведомление по безопасности 0723/1309/2021 от 13.09.2021

Ref.: Уведомление по безопасности 0104/2102/2023 от 21.02.2023

### 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, Уведомлением по безопасности 0409/2206/2022 от 22.06.2022 и Уведомлением по безопасности 0104/2102/2023 от 21.02.2023 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, подготовленном на основании Сообщения по безопасности SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V4 от 29.05.2024, приводится дополнительная информация по проблеме. **Вся обновленная информация выделена желтым цветом.**

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](http://www.roche.ru)

Roche Diagnostics Rus LLC

2, Letnikovskaya street, bld. 3  
Business Center "Vivaldi Plaza"  
115114, Moscow, Russia

Тел.: +7 (495) 229 69 99  
Факс: +7 (495) 229 62 64

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Стр. 1 из 5

46952  
13.06.2024

## Описание ситуации

Компания Roche объявляет о доступности обновленной версии ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v1.0.1.2311) для использования с тестом cobas EGFR v2 в странах, использующих маркировку CE. Обновленная версия ASAP использует дополнительный параметр Ex20Ins для снижения риска ложноположительных результатов обнаружения мутации Ex20Ins. Установка обновленной версии ASAP обязательна и должна быть завершена к 29 ноября 2024.

Дополнительно информируем, что тест cobas® EGFR v2, лот K27769, был первой партией наборов, произведенной с использованием дополнительного функционального контроля качества для исходного материала. Дополнительный функциональный тест для исходного материала (фермента Z05-AS1) был внедрен для проверки партий фермента перед их использованием в производстве тестов cobas EGFR v2.

## 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.

В Инструкции 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

Несмотря на широкомасштабное исследование проблемы увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации EGFR Ex20Ins, окончательную первопричину ранних значений Ct Ex20Ins и увеличения вариабельности неспецифической амплификации мутации Ex20Ins определить не удалось. Результаты Ct для ложноположительных результатов Ex20Ins Mutation Detected были более ранними и более вариабельными для всех партий EGFR MMX3 v2, в которых использовалась определенная партия стандартного

полимеразного фермента Z05 AS-1. Вполне вероятно, что более ранние значения Ct Ex20Ins в сочетании с повышенной вариабельностью результатов Ct привели к увеличению количества ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins.

В ходе исследования были выявлены дополнительные факторы, которые могут увеличить частоту ложноположительных результатов мутации Ex20Ins, в том числе сложность процесса производства фермента, а также использование нестандартных методов, таких как использование невалидированных методов количественного анализа ДНК (например, флуориметра).

### **Оценка риска**

Оценка рисков, приведенная ниже, действует до тех пор, пока у клиентов установлена предыдущая версия ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v1.0.0.1560). Зафиксированные риски устраняются при установке обновленной версии ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v.1.0.1.2311).

### **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 EMA 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 (амивантамом 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.

### **Решение Совета по безопасности Roche Diagnostics**

Установка обновленной версии ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v.1.0.1.2311) является обязательной и должна быть завершена до 29 ноября 2024.

Для пробоподготовки клиенты должны использовать набор для выделения ДНК cobas® DNA Sample Preparation Kit (Кат. № 05985536190, РУ № ФСЗ 2012/12715 от 03.08.2017) и строго следовать Инструкции по использованию набора.

Информация для клиентов, использующих предыдущую версию ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v1.0.0.1560): клиенты не должны сообщать пациентам о результатах наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученные с помощью теста на мутацию cobas® EGFR V2, если только такие результаты не были подтверждены другим клинически валидированным методом для мутаций EGFR Ex20Ins.

### **Действия, которые должны предпринять заказчики/пользователи**

- При анализе образцов FFPEТ клиенты должны следовать Инструкции по использованию набора cobas DNA Sample Preparation Kit.
- До внедрения обновленного программного обеспечения для EGFR v2 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).
- После установки обновленной версии ASAP, обнаруженные результаты наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученные с помощью теста cobas EGFR v2, подтверждения альтернативными методами не требуют.

### **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](mailto:russia.rcsc@roche.com)

С уважением,

Мл. менеджер по продукции

Тел: +7 (964) 769 17 91

Электронная почта: [anastasia.belova@roche.com](mailto:anastasia.belova@roche.com)

Медицинский менеджер Онкология

Тел: +7 (495) 229-69-99

Электронная почта: [elena.bogdanova@roche.com](mailto:elena.bogdanova@roche.com)

Анастасия Белова



Подписано: Google  
Endpoint Verification  
Дата: 07.06.2024

Елена Богданова

Elena  
Bogdanova

Digitally signed by Elena Bogdanova  
DN: cn=Elena Bogdanova, c=RU,  
o=Roche Diagnostics Rus LLC,  
email=elena.bogdanova@roche.com  
Date: 2024.06.07 18:45:33 +0300

Пожалуйста, направьте данное Подтверждение об уведомлении в ООО «Рош Диагностика Рус» по одному из следующих контактов:

- e-mail: [russia.lso@roche.com](mailto:russia.lso@roche.com)
- почтовый адрес:  
В Отдел логистики, качества и регистрации ООО «Рош Диагностика Рус»  
(Группа качества)  
Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2.

## Подтверждение об уведомлении

Настоящим я подтверждаю получение Уведомления по безопасности 0216/0706/2024 от 07.06.2024 г. к SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V4 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				

ФИО: \_\_\_\_\_

Должность: \_\_\_\_\_

Организация: \_\_\_\_\_

Город: \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Подпись: \_\_\_\_\_

Подписывая данное Подтверждение об уведомлении, я даю свое согласие на обработку персональных данных, указанных выше, как без использования средств автоматизации, так и с их использованием, свободно, по своей воле и в своих интересах на следующих условиях:

целью обработки персональных данных, в том числе с привлечением третьих лиц, является: предоставление Вам интересующей информации научного и образовательного характера; приглашение к участию в конференциях и исследованиях; оформление подписки на специализированные издания; осуществление рассылок информационного, маркетингового, уведомительного и иного характера на указанный выше email; регистрация на информационных интернет ресурсах, включая предоставление доступа в созданный на таком информационном интернет ресурсе личный кабинет с возможностью загрузки файлов; проведение консультаций, переговоров; проведение маркетинговых и иных исследований, опросов; осуществление замены медицинских изделий, отправки запчастей; мониторинг безопасности медицинских изделий;

- в перечень действий с персональными данными входит: сбор, запись, систематизация, накопление, хранение, уточнение, передача (в том числе третьим лицам и трансграничная), извлечение, использование, удаление;
- компанией, осуществляющей обработку персональных данных в составе: Ф.И.О., место работы, должность, является ООО «Проксима Рисерч», (Россия, Москва, Краснопресненская наб., 12);
- компанией, осуществляющей обработку персональных данных в составе: Ф.И.О., место работы, должность, мобильный телефон, email, является ООО «Икспрактик» (121059, г. Москва, ул. Киевская, д.19, подвал ком. 20);
- компанией, осуществляющей обработку персональных данных в составе: Ф.И.О., место работы, должность, мобильный телефон, email, является ООО «Рош Диагностика Рус» (107031, Москва, Трубная пл., д. 2);
- срок хранения обработанных персональных данных соответствует сроку хранения архивных данных; конфиденциальность предоставляемых персональных данных соответствует условиям, указанным в ФЗ No 152-ФЗ «О персональных данных».
- настоящее согласие действует со дня его подписания до дня отзыва в письменной форме.

Настоящим я признаю и подтверждаю, что в случае необходимости передачи моих персональных данных для достижения вышеуказанных целей третьему лицу, а равно как при привлечении третьих лиц к оказанию услуг в данных целях, передаче ООО «Проксима Рисерч», ООО «Икспрактик», ООО «Рош Диагностика Рус» принадлежащих им функций и полномочий иному лицу, ООО «Проксима Рисерч», ООО «Икспрактик», ООО «Рош Диагностика Рус» вправе в необходимом объеме раскрывать для совершения вышеуказанных действий информацию обо мне лично (включая мои персональные данные) таким третьим лицам, их представителям и иным уполномоченным ими лицам, включая трансграничную передачу моих персональных данных в случаях, допустимых законодательством Российской Федерации, а также предоставлять таким лицам соответствующие документы, содержащие такую информацию. Трансграничная передача в соответствии с настоящим Соглашением может осуществляться только на территории иностранных государств, являющихся сторонами Конвенции Совета Европы о защите физических лиц при автоматизированной обработке персональных данных, а также иных иностранных государств, обеспечивающих адекватную защиту субъектов персональных данных.

При моем несогласии с такой передачей, а также при отзыве данного согласия, обязуюсь незамедлительно уведомить об этом ООО «Проксима Рисерч» и/или ООО «Икспрактик» и/или ООО «Рош Диагностика Рус» по электронной почте либо посредством почты. Правильность указанных мной сведений и согласие на внесение моих персональных данных в базу данных ООО «Проксима Рисерч», ООО «Икспрактик» и ООО «Рош Диагностика Рус» для целей, названных выше, подтверждаю собственной подписью.