



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

27.11.2024 № ОИЧ-1330/24

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 cobas 4800», производства «Рош Диагностика 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 5 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Приложение к письму Росздравнадзора

от 27.11.2024 № 014-1330/24



Для всех заинтересованных лиц, использующих  
Набор реагентов для определения мутаций cobas® EGFR Mutation Test v2

Исх.: 0375/0910/2024

Дата: 09.10.2024

г. Москва

Ref.: SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V1-5

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

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

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

Ref.: Уведомление по безопасности 0216/0706/2024 от 07.06.2024

### Уведомление по безопасности

**Касательно Набора реагентов для определения мутаций cobas® EGFR Mutation Test v2:  
Возможность генерации ложноположительного результата наличия мутации Ex20Ins  
(инсерции в 20-м экзоне)**

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, Уведомлением по безопасности 0104/2102/2023 от 21.02.2023 и Уведомлением по безопасности 0216/0706/2024 от 07.06.2024 мы уже информировали Вас о том, что компания Рош получила рекламации касательно увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации Ex20Ins при использовании тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2 (кат. № 07248563190).

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

Стр. 1 из 5

91053  
12.11.2024

В настоящем Уведомлении по безопасности, подготовленном на основании Сообщения по безопасности SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V5 от 24.09.2024, приводится дополнительная информация по проблеме. **Вся обновленная информация выделена желтым цветом.**

### **Описание ситуации**

Данным Уведомлением по безопасности компания Рош сообщает, что результаты "Обнаружена мутация Ex20Ins", полученные для образцов плазмы с использованием тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2, больше не требуют подтверждения другим клинически валидированным методом для мутаций. Проблема генерации ложных результатов "Обнаружена мутация" для мутации Ex20Ins при использовании тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2 ограничивается образцами ткани.

Ранее в Уведомлении по безопасности 0216/0706/2024 от 07.06.2024 Компания Рош объявляла о доступности обновленной версии ASAP (SW c4800 EGFR Tissue P1 AP v1.0.1.2311) для использования с тест-системой cobas® EGFR Mutation Test v2 в странах, использующих маркировку CE. Обновленная версия ASAP использует дополнительный параметр для снижения риска ложноположительных результатов обнаружения мутации Ex20Ins. Установка обновленной версии ASAP обязательна и должна быть завершена к 29 ноября 2024 года.

Дополнительно в Уведомлении по безопасности 0216/0706/2024 от 07.06.2024 сообщалось, что тест-система cobas® EGFR Mutation Test 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 тест-систем cobas® EGFR Mutation Test 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 тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2 сообщается:

- каждый образец ДНК должен иметь минимальную исходную концентрацию 2 нг/мкл для выполнения теста с использованием тест-системы cobas® EGFR Mutation Test 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 (Ex19Del, S768I, L858R, T790M, L861Q и G719X), не затрагиваются, поскольку для них используется другая концепция интерпретации результатов, отличная от мутации Ex20Ins гена EGFR.

#### **Анализ причины возникновения**

Несмотря на широкомасштабное исследование проблемы увеличения частоты случаев ложноположительных результатов наличия мутации гена 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).

Проблема ограничивается исследованием образцов ткани с помощью тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2. Тест также валидирован для анализа свободной циркулирующей опухолевой ДНК (cfDNA) из плазмы, полученной из цельной периферической крови, антикоагулированной ЭДТА. Из-за присущей изменчивости фоновой ДНК в образцах плазмы тест был разработан и валидирован с различными спецификациями интерпретации результатов, чтобы сделать допустимым различный диапазон исходной концентрации ДНК. Поэтому количественная оценка ДНК не выполняется для образцов плазмы. Для обоих типов образцов — ДНК, извлеченной из ткани, и ДНК, извлеченной из плазмы, используют один и тот же набор реагентов cobas® EGFR Mutation Test v2. Однако Программное Обеспечение (ASAP) для образца плазмы было разработано, проверено и валидировано независимо от типа образца ткани. На основе этой информации был обновлен только Tissue ASAP, который, согласно SBN-RDS-MolecularLab-2021-011 V4, доступен для установки в странах, принимающих CE-маркировку.

#### **Оценка риска**

Оценка рисков, приведенная ниже, действует только для образцов ДНК, извлеченных из образцов ткани и 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 16 (шестнадцать) 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 тест-системы cobas® EGFR Mutation Test 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 (ИТК) EGFR. 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 года.

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) и использующих образцы ткани для анализа: клиенты не должны сообщать пациентам о результатах наличия мутации EGFR Ex20Ins, полученных с помощью **тест-системы cobas® EGFR Mutation Test 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 FFPET 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 **тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2 в образцах ткани**, 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 **тест-системы cobas® EGFR Mutation Test v2 в образцах ткани**, 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 оно 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:

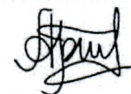
Бесплатная линия: 8-800-100-68-96. Время работы с 08:00 до 18:00 (по московскому времени),  
Понедельник – пятница  
e-mail: [russia.rcsc@roche.com](mailto:russia.rcsc@roche.com)

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: 09.10.2024

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: 2024.10.09 13:06:44 +0300