

Comunicación del fabricante 007/2023

La Habana, 2 de marzo de 2023
"Año 65 de la Revolución"

Ref: F202302012cu

Asunto: Notificación de Seguridad relacionada con la SBN-RDS-Molecular Lab-2021-011 versión 3. Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción en el exón 20, con el producto cobas® EGFR Mutation Test v2

Nombre del producto: cobas® EGFR Mutation Test v2

Código de referencia: 07248563 190

Clase de Riesgo del diagnosticador: C

Fabricante y país: Roche Diagnostics GmbH.

Titular y país: Productos Roche Panamá S.A.

Descripción:

El Sistema de Vigilancia de Dispositivos Médicos del CECMED recibió del fabricante Roche, a través de su representación en Cuba, la Notificación de Seguridad SBN-RDS-Molecular Lab-2021-011, relacionada con potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción en el exón 20, con el producto referido en el asunto.

Esta notificación es una actualización de la notificación anterior de la SBN-RDS-Molecular Lab-2021-011, V2 emitida en junio de 2022. Roche recibió quejas de clientes que informaban sobre la generación de resultados falsos de mutación detectada para la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR (EGFR Ex20Ins) al utilizar cobas® EGFR Mutation Test v2 (Ref.: 07248563 190).

Resultados de Investigación:

En la mayoría de los casos investigados, se observó que los usuarios finales estaban extrayendo ADN de más de una sección FFPET (tejido incluido en parafina fijado con formalina) de 5 micras (m) o de secciones con grosor variable.

Las Instrucciones para el Uso de cobas® DNA Sample Preparation Kit (Ref. 05985536 190), proporcionan las instrucciones específicas para el aislamiento de ADN de muestras FFPET, y especifican el uso de una sección FFPET de 5 µm de espesor para la preparación de la muestra.

No obstante, durante las pruebas internas con muestras FFPET proporcionadas por el cliente, se reprodujo un resultado de detección de mutación falsa de EGFR Ex20Ins para una muestra FFPET, que se procesó siguiendo el método de preparación de muestras validado de las Instrucciones para el uso.

No se han excluido la generación de resultados falsos de Mutation Detected EGFR Ex20Ins con muestras de plasma.

Según la investigación, otras mutaciones detectadas con el cobas® EGFR Mutation Test v2 (Ex19Del,

S768I, L858R, T790M, L861Q and G719X) no se ven afectadas, ya que estos canales de mutación utilizan un concepto de interpretación de resultados diferente al del canal de mutación EGFR Ex20Ins.

Análisis de Causa Raíz:

A pesar de las extensas pruebas de investigación de la causa raíz, no se pudo determinar una causa definitiva para los primeros valores de Ct de Ex20Ins y el aumento de la variabilidad en la amplificación no específica de la mutación Ex20Ins. Los resultados de Ct para Ex20Ins Mutation Detected falsos positivos, fueron más tempranos y más variables para todos los lotes de EGFR MMX3 v2 que utilizaron un lote específico de enzima polimerasa Z05 AS-1 de stock (materia prima). Es plausible que los valores anteriores de Ex20Ins Ct, junto con la mayor variabilidad en los resultados de Ct, condujeran a un aumento en los resultados falsos positivos de Ex20Ins Mutation Detected y las quejas en el campo.

La investigación identificó factores contribuyentes adicionales que pueden aumentar la frecuencia de los resultados de mutación Ex20Ins falsos positivos, incluida la complejidad del proceso de fabricación de la enzima, así como prácticas off-label y como el uso de métodos de cuantificación de ADN no validados (p. ej. fluorómetro) .

Acciones:

- Los clientes deben seguir las Instrucciones de Uso de cobas® DNA Sample Preparation Kit (Ref. 05985536 190) para procesamiento de la muestra.
- Hasta la implementación del software actualizado en las instalaciones de los clientes: Los laboratorios clínicos no deben informar los resultados de EGFR Ex20Ins Mutation Detected generados con la prueba de mutación EGFR v2 de cobas® a menos que los resultados se confirmen con otro método ortogonal validado clínicamente (p. ej. secuenciación u otro método de prueba basado en PCR).
- Los nuevos clientes del producto afectado también deben estar informados sobre el problema, porque aún no se ha solucionado (solución implementada).
- Recordatorio: esta información se debe compartir con los clientes y se deben seguir las instrucciones para evitar daños significativos a los pacientes, debido a resultados falsos de mutación detectada en EGFR Ex20Ins por cobas® EGFR Mutation Test v2.

Acciones para garantizar que los usuarios dispongan de la información:

- La compañía garantizará la notificación de esta situación a todos los clientes de la Red Nacional de Salud a través de la Comunicación del Fabricante 007/2023.
- El CECMED mediante el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, emite el presente documento para su divulgación en el Sistema Nacional de Salud, al que se adjunta la comunicación original de Roche.
- Los usuarios que identifiquen el producto entre su stock de Dispositivos Médicos para Diagnóstico *in vitro* (DMDIV), deben notificar vía correo electrónico al CECMED, que han recibido la comunicación y han implementado las medidas recomendadas por el fabricante, así como las necesarias para su divulgación al personal que emplea el producto.

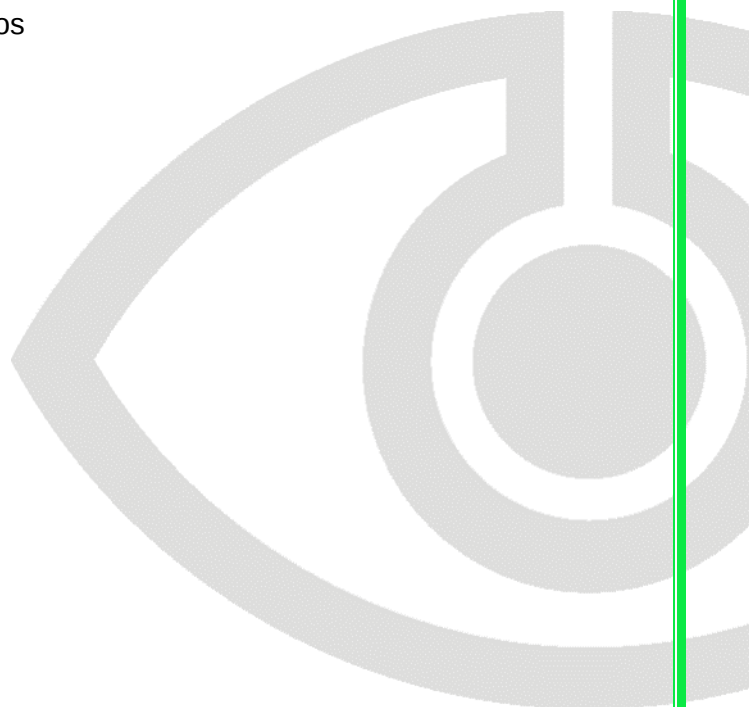
El envío de notificaciones relacionadas con este u otros dispositivos médicos, se hará a la Sección de Vigilancia de Dispositivos Médicos del CECMED mediante correo electrónico a la dirección: centinelaeqm@cecmecmed.cu o por los teléfonos **72164364 / 72164365**.

En el caso de diagnosticadores el que reporta lo hará mediante el llenado del Formulario REM-IVD.

Distribución: Director Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas, Director Nacional de Atención Médica, Jefe del Departamento Nacional de Hospitales, Grupo Nacional de Laboratorio Clínico, Personal especializado y Coordinadores de los Comité de Seguridad de Equipos Médicos a nivel institucional.

Aprobado por:

Dr. Mario Cesar Muñiz Ferrer
Jefe de Departamento de Equipos y Dispositivos Médicos
CECMED





Safety Board Notification

SBN-RDS-Molecular Lab-2021-011

RDS/Molecular Lab/ **cobas®** EGFR Mutation Test v2
Version 3

cobas® EGFR Mutation Test v2: Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción de exon20

Para	Local Safety Officers Country General Managers
cc	Alexandra Valsamakis Anja Nedkov Brandon Martin Brian Earp Cindy Perettie Garth Rosengren Gaston Westergaard Amy Muska Kent Kost Ralf Zielenski Richeal Cline Robert Loberg
De	Timothy Blair Roche Diagnostics 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ
GMMI / Part No Device Identifier	cobas® EGFR Mutation Test v2 GMMI: 07248563190 Device Identifier: 00875197005448
Production Identifier (Lot No./Serial No.)	No Aplicable (no kit lote específico)
Versión SW	No Aplicable
Caso Escalado	CN-588981
CAPA No.	290007017
Historial Cambios	Version 1 – Lanzamiento inicial Version 2 – Incluye detalles de investigación de causa raíz. Agrega aclaraciones sobre no liberar resultados de Ex20Ins sin que hayan sido confirmados por otro método y revisión retrospectiva. Inclusión de nombres de drogas y fechas de aprobación en regiones para soporte de afiliada. Consolidó declaraciones de gravedad. Version 3 – Incluye detalles actualizados de investigación de causa raíz y acciones.

NOTA: Los Safety Board Notifications son **documentos confidenciales** y **no deben ser distribuidos externamente**.

Para cualquier empleado no responsable de notificar a autoridades: La información **no debe ser revelada externamente** hasta que todas las actividades de reporte regulatorio en el país respectivo hayan sido completadas y comunicadas por el Local Safety Officer.



cobas® EGFR Mutation Test v2: Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción de exon20

Estimados Colegas,

Descripción de Situación

Esta notificación es una actualización de la notificación anterior de la SBN-RDS-MolecularLab-2021-011, V2 emitida en junio de 2022. Roche recibió quejas de clientes que informaban sobre la generación de resultados falsos de mutación detectada para la mutación de inserción del exón 20 del EGFR (EGFR Ex20Ins) al utilizar **cobas®** EGFR Mutation Test v2 (GMMI: 07248563190).

Resultados de Investigación

En la mayoría de los casos escalados, se observó que los usuarios finales estaban extrayendo ADN de más de una sección FFPE (tejido incluido en parafina fijado con formalina) de 5 micras (μm) o de secciones con grosor variable.

Las Instrucciones de Uso de **cobas®** DNA Sample Preparation Kit (M/N 05985536190) Instructions for Use, que proporcionan las instrucciones específicas para el aislamiento de ADN de muestras FFPE, especifican el uso de una sección FFPE de 5 μm de espesor para la preparación de la muestra.

Las Instrucciones de Uso de **cobas®** EGFR Mutation Test v2 indican:

- Cada reserva de ADN debe tener una concentración mínima de 2 ng/ μL para realizar la prueba de **cobas®** EGFR Mutation Test v2. Si la concentración de una reserva de ADN es < 2 ng/ μL , repita los procedimientos de desparafinización, aislamiento y cuantificación de ADN para esa muestra utilizando dos secciones FFPE de 5 μm .
- Si la reserva de ADN sigue siendo < 2 ng/ μL , solicite otra sección de muestra FFPE al centro clínico de referencia.

Durante las pruebas internas con muestras FFPE proporcionadas por el cliente, se reprodujo un resultado de detección de mutación falsa de EGFR Ex20Ins para una muestra FFPE, que se procesó siguiendo el método de preparación de muestras validado de las Instrucciones de uso.

No se ha excluido la generación de resultados falsos de Mutation Detected EGFR Ex20Ins con muestras de plasma.

Según la investigación, otras mutaciones detectadas con el **cobas®** EGFR Mutation Test v2 (Ex19Del, S768I, L858R, T790M, L861Q and G719X) no se ven afectados ya que estos canales de mutación utilizan un concepto de interpretación de resultados diferente al del canal de mutación EGFR Ex20Ins.

Análisis de Causa Raíz

A pesar de las extensas pruebas de investigación de la causa raíz, no se pudo determinar una causa raíz definitiva para los primeros valores de Ct de Ex20Ins y el aumento de la variabilidad en la amplificación no específica de la mutación Ex20Ins. Los resultados de Ct para Ex20Ins Mutation Detected falsos positivos fueron más tempranos y más variables para todos los lotes de EGFR MMX3 v2 que utilizaron un lote específico de enzima polimerasa Z05 AS-1 de stock (materia prima). Es plausible que los valores anteriores de Ex20Ins Ct, junto con la mayor variabilidad en los resultados de Ct, condujeran a un aumento en los resultados falsos positivos de Ex20Ins Mutation Detected y las quejas en el campo.



cobas® EGFR Mutation Test v2: Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción de exon20

La investigación identificó factores contribuyentes adicionales que pueden aumentar la frecuencia de los resultados de mutación Ex20Ins falsos positivos, incluida la complejidad del proceso de fabricación de la enzima, así como prácticas off-label, como el uso de métodos de cuantificación de ADN no validados (p. ej., fluorómetro) .

Evaluación de Riesgos

Frecuencia de Ocurrencia

Hasta el 18 de agosto de 2021, se ha confirmado que dieciséis (16) casos escalados están relacionados con este problema. En un subconjunto de estos casos escalados, los usuarios finales informaron un aumento en sus tasas de detección de mutaciones Ex20Ins.

Mutaciones de EGFR Ex20Ins ocurren en ~2-3 % de todos los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), lo que representa ~10-12 % de todos los cánceres con mutaciones de EGFR documentadas (<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>).

Detectabilidad

Resultados de Ex20Ins con mutación falsa detectada se pueden detectar si se realizan pruebas de secuenciación u otras pruebas basadas en PCR.

Severidad

Un resultado falso de EGFR Ex20Ins de mutación detectada podría provocar daños a los pacientes según varios escenarios que se describen a continuación, algunos de los cuales son poco probables o extremadamente improbables:

(i) Un resultado falso independiente de Mutación detectada EGFR Ex20Ins puede conducir a:

A. Administración inadecuada de amivantamab (Rybrent®), US FDA aprobado en mayo de 2021; EU EMA autorización de comercialización condicional aprobada en octubre de 2021; Health Canada aprobado condicionalmente en abril de 2022) o mobocertinib (Exkivity®, aprobado por la FDA de EE. UU. en septiembre de 2021), retrasando la terapia estándar de atención (SOC) (quimioterapia o inmunoterapia) en 2-3 meses;

B. Retraso de la inmunoterapia SOC (o terapia combinada) en países donde no hay terapias dirigidas anti-EGFR Ex20Ins aprobadas y las pautas médicas recomiendan no administrar inmunoterapia en presencia de cualquier mutación de EGFR.

(ii) Un resultado falso de EGFR Ex20Ins con mutación detectada en combinación con mutaciones de EGFR sensibilizantes (p. ej., Ex19Del, L858R) o de resistencia (T790M), en casos raros, podría conducir a:

A. Tratamiento ineficaz (amivantamab o mobocertinib), si está disponible, en lugar de una terapia adecuada con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR. Sin embargo, es probable que el médico prescriba el TKI de EGFR apropiado en lugar de amivantamab o mobocertinib;

B. Retraso de la terapia SOC en pacientes que han progresado con un TKI de EGFR (incluido osimertinib) de 2-3 meses.



cobas® EGFR Mutation Test v2: Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción de exon20

Decisión de la Junta de Seguridad

Esto representa un posible problema de seguridad.

Los clientes deben seguir las Instrucciones de Uso de **cobas®** DNA Sample Preparation Kit (M/N 05985536190) para procesamiento de la muestra

Actualizado para aclaración: los clientes no deben publicar los resultados de EGFR Ex20Ins generados con **cobas®** EGFR mutation test V2, a menos que dichos resultados se confirmen con otro método clínicamente validado para mutaciones de EGFR Ex20Ins.

Revisión retrospectiva: los laboratorios clínicos ubicados en los Estados Unidos pueden considerar la revisión retrospectiva de los resultados generados desde el 21 de mayo de 2021 (es decir, la fecha de aprobación de amivantamab en los EE. UU.). Los laboratorios clínicos ubicados fuera de los EE. UU. deben considerar varios factores al determinar el rango de fechas para la revisión retrospectiva. Esos factores deben incluir la disponibilidad y el estado de aprobación de amivantamab y/o mobocertinib en su país, las pautas médicas que definen la elegibilidad del paciente para la inmunoterapia como parte del SOC en presencia de cualquier mutación del EGFR, así como las pautas para la elegibilidad del paciente para los tratamientos con TKI del EGFR en la presencia de la mutación Ex20Ins concurrente con otras mutaciones de EGFR. Todos los laboratorios deben seguir los procedimientos y directrices locales.

Para reducir el potencial de observar resultados falsos positivos de Ex20Ins, Roche planea implementar un nuevo método de liberación funcional y una especificación para la materia prima de la enzima polimerasa Z05 AS-1 para evaluar lotes antes de utilizar la materia prima en la fabricación del kit de prueba EGFR V2. Se anticipa que el cronograma estimado para el desarrollo interno del método de detección se completará en el 4Q2023.

Paralelamente, Roche implementará una actualización de software para el tejido EGFR v2 lo antes posible con valores de corte de Ex20Ins modificados para reducir aún más el riesgo de informar resultados falsos positivos de Ex20Ins Mutation Detected. Se estima que el cronograma de implementación es el 3Q2024, dependiendo de las presentaciones y aprobaciones regulatorias.

Acciones

- Los clientes deben seguir las Instrucciones de Uso de **cobas®** DNA Sample Preparation Kit (M/N 05985536190) para procesamiento de la muestra.
- Hasta la implementación del SW actualizado lo antes posible en las instalaciones de los clientes: Los laboratorios clínicos no deben informar los resultados de EGFR Ex20Ins Mutation Detected generados con la prueba de mutación EGFR v2 de **cobas®** a menos que los resultados se confirmen con otro método ortogonal validado clínicamente (p. ej., secuenciación u otro método de prueba basado en PCR).



cobas® EGFR Mutation Test v2: Potenciales resultados falsos de mutación detectada para inserción de exon20

- Los nuevos clientes del producto afectado también deben estar informados sobre el problema cuando el problema aún no se ha solucionado (solución implementada).
- Recordatorio: esta información se debe compartir con los clientes y se deben seguir las instrucciones para evitar daños significativos a los pacientes debido a resultados falsos de mutación detectada en EGFR Ex20Ins por cobas® EGFR Mutation Test v2.
- La FDA fue notificada.
- La notificación a las autoridades locales debe realizarse de acuerdo con los requisitos locales.
- Se presentó un Informe de acción correctiva de seguridad de campo (FSCA) para este problema en la UE.

Saludos cordiales,

Timothy Blair

Head, Roche Diagnostics Global Safety Board
Branchburg, NJ, USA
Tel. +1 925-353-4412
Email timothy.blair@roche.com

Cordialmente

DocuSigned by:

Roberto Ibanez

4C2275275ECD4F7...

Roberto Ibanez

Local Safety Officer CA&C

Productos Roche Panamá

roberto.ibanez@roche.com

He recibido la información conforme
Nombre de la Empresa / Institución:

Recibido por: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Incluir sello de la institución si está disponible