



Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen

QMF
9.4.0.1.
Version Nr. 9

Lfd. Nr.: 189

Datum: 2020-11-18

Betroffene Abteilungen: *Produktion, Entwicklung, Qualitätsmanagement*

Problembeschreibung / Anlass der Maßnahme:

Interne Untersuchungen nach Erhalt einer Reklamation (Lfd. Nr. 458) bestätigen die Erzeugung nicht spezifikationsgemäßer Kalibrierungskurven für den Toxoplasma IgM ELISA Charge: TOM-146. In allen Austestungen waren ausschließlich CAL C und/oder CAL D auffällig. Der Cut Off Kalibrator Cal B war in allen Austestungen unauffällig und spezifikationsgemäß. Es wurden 4 Rückstellmuster, 1 Lagerkit und die Kalibratoren der Final Release Kontrolle getestet.

	EK	RM1	RM2	RM3	RM4	Lager
CAL A	0,008	0,018	0,018	0,013	0,009	0,015
CAL B	0,702	0,403	0,217	0,222	0,384	0,249
CAL C	2,147	1,480	0,827	0,917	1,221	0,242
CAL D	0,623	0,388	0,240	0,232	0,409	1,185

Tab. 1: OD-Werte der verschiedenen Kalibratoren der internen Austestungen.

Innerhalb der 4 Rückstellmuster wurde CAL D mit ähnlichen Extinktionen wie CAL B gefunden und CAL C mit erwarteten Extinktionen von CAL D. In den Komponenten der Final Release Kontrolle und des Lagerkits wurde der CAL C mit ähnlichen Extinktionen wie CAL B gefunden und CAL D war unauffällig. In allen internen Austestungen und in den Kundenaustestungen der Reklamation wurde inhomogene Kurvenverläufe generiert.

Veranlasste Sofortmaßnahme (bei Korrekturmaßnahmen):

Prüfung der Herstellungsdokumente,
weitere interne Austestungen zur Ursachenanalyse,
Analyse der Marktsituation



Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen

QMF
9.4.0.1.
Version Nr. 9

Ursachenanalyse (bei Korrekturmaßnahmen) **bzw. Risiko-/Nutzenanalyse** (bei Vorbeugungsmaßnahmen):

Ursachenanalyse

Die Prüfung der Herstellungsdocumente ergab keine Auffälligkeiten. Die verwendeten kritischen Rohstoffe der Platte, der Kalibratoren und des Konjugates sind identisch mit der Vorgängercharge TOM-145 (Verfall: 2020-12-12). Die Vorgängercharge wurde innerhalb interner Untersuchungen überprüft und unauffällig gefunden. Die Zusammensetzung aller Puffer wurde ebenfalls nicht verändert. Kreuzversuche gaben Hinweise darauf, dass die Kalibratoren fehlerhaft sind. Die Kalibratoren setzen sich zusammen aus einem positiven Serum in unterschiedlichen Konzentrationen verdünnt in einem Verdünnungspuffer (CAL B bis CAL C). Warum nur CAL C und/oder CAL D betroffen waren, konnte nicht in Erfahrung gebracht werden. Eine einfache Vertauschung der Kalibratoren konnte ausgeschlossen werden, da die Komponenten der Final Release Kontrolle zum Zeitpunkt der Freigabe der Charge spezifikationsgemäß gefunden wurden und bei den internen Austestungen nach Reklamationseingang auffällig waren. Dies reflektiert auch die Erfahrungen des Distributors mit der Charge. Der Distributor verkaufte die Charge u. a. bereits reklamtionsfrei an den Endkunden, der die Reklamation Lfd. Nr. 458 initiierte, zu einem früheren Zeitpunkt. Ein singulärer, nicht systematischer Fehler für die Charge TOM-146 wird angenommen. Eine weitere Eingrenzung ist zum gegenwertigen Zeitpunkt nicht möglich.

Risikoanalyse

Der Cut Off Kalibrator wurde in allen Austestungen inklusive denen beim Kunden korrekt gefunden. Einen Hinweis auf falsch positive oder falsch negative Resultate konnte nicht identifiziert werden. Zur Verifizierung wurden acht negative und sieben positive Proben ausgetestet und die Richtigkeit der qualitativen Ergebnisse bestätigt. Die Beeinflussung von quantitativen Ergebnissen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese können als Verlaufskontrolle dienen. Die Entdeckungswahrscheinlichkeit des Fehlers wird als hoch bewertet, da der Test für den professionellen Gebrauch konzipiert ist und die nicht homogene Standardkurve als auffällig bewertet wird. Darüber hinaus wird auf dem Analysezertifikat des Distributors darauf verwiesen, dass die Extinktion jedes Kalibrators höher sein muss als die des vorangegangenen Kalibrators. Das Analysezertifikat ist Bestandteil jedes Kits. Dennoch sollten die Kunden zusätzlich darüber informiert werden, dass quantitative Resultate der Charge nicht berücksichtigt werden dürfen, weshalb entschieden wurde, diese Information in einer Field Safety Notice an die Endkunden zu übermitteln. Das Restrisiko wird unter Berücksichtigung der Maßnahme als beherrschbar bewertet.

Marktanalyse

Durch die Immunolab GmbH wurden 15 Kits an den deutschen Distributor Demeditec (Lise-Meitner-Str. 2, 24145 Kiel, Kontakt: Dr. Manfred Czapp, czapp@demeditec.de) verkauft. Weitere Kunden wurden nicht beliefert. Der Rückruf erfolgt in enger Zusammenarbeit des Distributors. Demeditec verkaufte die Charge an insgesamt 8 verschiedene Kunden in die Zielländer Tschechien, Großbritannien, Nigeria, Mauritius, Irak, Indonesien und Benin.



Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen

QMF
9.4.0.1.
Version Nr. 9

Bestehen vergleichbare Fehler oder können diese auftreten? ja nein

Erläuterung: Da die Ursache des Fehlers nicht eindeutig identifiziert werden konnte, kann der Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Auftrittswahrscheinlichkeit wird allerdings als sehr gering eingestuft.

Festlegung der Maßnahmen:

Alle Endkunden sollen über eine Field Safety Notice darüber informiert werden, dass quantitative Resultate, welche mit dem Toxoplasma IgM ELISA Charge TOM-146 generiert wurden, nicht berücksichtigt werden dürfen. Die Rückmeldung aller Kunden und die Bestätigung des Verständnisses sollen Bestandteil der Field Safety Notice sein. Darüber hinaus sollen, um Unsicherheiten zu vermeiden, alle bislang nicht verwendeten Kits entsorgt werden. Die Bestätigung des Verständnisses, die Entsorgung der restlichen auf dem Markt befindlichen Kits und weitere Rückfragen der Endkunden werden innerhalb der Wirksamkeitsanalyse der CAPA bewertet. Darüber hinaus sollte der Markt auf vergleichbare Ereignisse auch andere Parameter beobachtet werden.

Maßnahme zur Durchführung freigegeben

Unterschrift Qualitätsmanagement

26 . 11 . 2020

Datum

Durchführungsverantwortlicher:

SUJ

Termin:

16.12.2020

Durchführung abgeschlossen:

Unterschrift Durchführungsverantwortlicher

Datum

Beurteilung der Maßnahmen:



Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen

QMF
9.4.0.1.
Version Nr. 9

Sind Aktualisierungen von Dokumenten oder Änderungen am QM-System notwendig?

ja nein

Wird die Sicherheit und Leistung eines Medizinprodukts nachteilig beeinflusst?

ja nein

Werden weiterhin alle zutreffenden regulatorischen Anforderungen erfüllt?

ja nein

Überprüfung / Beurteilung der Wirksamkeit:

Termin: 16.06.2021

Vorgang abgeschlossen

Unterschrift Qualitätsmanagement

_____._____._____
Datum