



Nujno varnostno obvestilo

SBN-RDS-Molecular Lab-2021-005

RMD / cobas® Liat®
Verzija 1

23. Marec 2021

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B - neveljavni in lažno pozitivni rezultati

Ime proizvoda	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test for use on the cobas® Liat® System cobas® Liat® Analyzer
GMMI / Št. dela Identifikacija analizatorja	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test for use on the cobas® Liat® System GMMI: 09211101190 Identifikacija analizatorja: 00875197006360 cobas® Liat® Analyzer GMMI: 07341920190 Identifikacija analizatorja: 07613336100097
Identifikacija proizvoda (Št. serije (lota)/Serijska št.)	/
Verzija programske opreme	/
Vrsta ukrepa	Varnostni korektivni ukrepi na terenu



Spoštovani!

Glede na obvestilo SBN-RDS-MolecularLab-2021-005, ki smo ga prejeli s strani globalne organizacije Roche Diagnostics, vas obveščamo, da smo prejeli nekaj pritožb v zvezi z neveljavnimi in/ali lažno pozitivnimi rezultati testa **cobas**[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test za uporabo na sistemih **cobas**[®] **Liat**[®].

Pri pregledu podatkov prejetih s strani uporabnikov, vezanih na neveljavne in lažno pozitivne rezultate, je bila opažena neobičajna rast krivulj PCR.

Analiza glavnega vzroka

Preiskava je še v teku, med samim potekom preiskave pa je Roche ocenil 115 524 izvedb testa na 455 analizatorjih. Preiskava vključuje podatke, pridobljene v poprodajnem nadzoru (vključno s podatki iz procesa podpore strank), ter vse podatke z analizatorjev, ne glede na poročano v prvotni pritožbi. Identificirali smo 79 analizatorjev, na katerih se je pojavila neobičajna rast krivulj PCR, ki je vodila v lažno pozitivne oziroma neveljavne rezultate:

- Krivulja, povezana z lažno pozitivnimi rezultati, se je pojavila pri 393 rezultatih izmed 115 524 opravljenih testov (0,34 %)
- Neveljavni rezultati, povezani s spodaj navedenimi težavami, so se pojavili 860-krat med 115 524 opravljenimi testi (0,74 %).

Tabela 1 prikazuje skupno število neveljavnih in lažno pozitivnih rezultatov testa glede na tarčo, opaženo pri ocenjevanju 115 524 opravljenih testov iz podatkovne baze pritožb ter v povezavi s specifičnimi stanji, navedenimi spodaj. Naša preiskava in analiza sta še v teku.

Tabela 1: Povzetek opaženih neveljavnih in lažno pozitivnih rezultatov:

Gripa tipa A lažno pozitivni	21 izmed 115 524 (~0,02%)
Gripa tipa B lažno pozitivni	182 izmed 115 524 (~0,16%)
SARS-CoV-2 lažno pozitivni	64 izmed 115 524 (~0,06%)
Dvojna tarča lažno pozitivni	51 izmed 115 524 (~0,04%)
Trojna tarča lažno pozitivni	75 izmed 115 524 (~0,06%)
Neveljavni rezultati testa (IC ali vse tarče)	860 izmed 115 524 (~0,74%)

Odkritih je bilo nekaj potencialnih vzrokov za neobičajno rast krivulj PCR, ki vodijo v neveljavne in lažno pozitivne rezultate, vključno s puščanjem iz kasete z reagenti, neobičajnega poteka korakov reakcije PCR ter ohlapni napeljavi toplotnih senzorjev.

Roche je odkril, da lahko kasete z reagenti spontano pušča, kar povzroči blokado optične poti v analizatorju **cobas® Liat®** in posledično neobičajno rast krivulj PCR. To lahko vodi do neveljavnih ali lažno pozitivnih rezultatov. Če se pojavi puščanje iz kasete z reagenti, obstaja večja verjetnost neveljavnih ali lažno pozitivnih rezultatov pri nadaljnjih izvedbah testa.

- Pri 21 analizatorjih izmed ocenjenih 455 so se pojavili znaki blokade optične poti, skladne s puščanjem kasete z reagenti iz različnih preiskav pritožb. Preiskava je še v teku.
- Puščanje kasete z reagenti v analizatorju ne vodi do kontaminacije nadaljnjih vzorcev.
- Pri vseh 21 analizatorjih, kjer so odkrili težavo, so se pojavili neveljavni rezultati, lažno pozitivnih rezultatov pa niso potrdili v vseh primerih.
- Glede na parametre algoritma je težava najbolj vplivala na kanal, kjer poteka detekcija influence B.
- Do danes je bilo vseh 21 analizatorjev v poročanih primerih, kjer se je pojavila težava, zamenjanih ali popravljenih.

V podjetju Roche smo ugotovili, da se neobičajna rast krivulj PCR lahko pojavlja kot posledica neobičajnega poteka korakov reakcije PCR ali izgubo kontrole temperature, kar vodi v neveljavne ali lažno pozitivne rezultate pri več analitih (influenca A, influenza B in / ali SARS-CoV-2) v posamični izvedbi testa. Neobičajen potek korakov reakcije PCR je lahko specifičen za posamično izvedbo testa in je posledica sočasnega vpliva različnih dejavnikov, kot so postavitve strojne opreme, spremembe volumna ter interpretacija krivulj. Neobičajne korake reakcije PCR smo opazili na 53 analizatorjih ter 34 serijah (lotih) testa, pri čemer jasen vzorec v povezavi z analizatorjem ali serijo kasete z reagenti ni bil odkrit.

V primeru izgube kontrole temperaturnega senzorja se test v teku prekine, pojavi se sporočilo "Thermal runaway (disable)", slika 1 in 2.



Slika 1: Sporočilo o napaki prikazano z verzijo programske opreme SW 3.3



Slika 2: Sporočilo o napaki prikazano z verzijo programske opreme SW 3.3

S programsko opremo SW v3.3.0 se napaka pojavi takoj ob izgubi kontrole temperaturnega senzorja. V primeru, da analizatorja ne ugasnemo z možnostjo “shut down” na zaslonu za prijavo (log on), čemur sledi pritisk gumba za izklop, se pri naslednjih izvedbah testa napaka ne bo prikazala in test se ne bo prekinil, kar bo lahko vodilo do velikega števila neveljavnih in/ali nekaj lažno pozitivnih rezultatov.

- Pri 5 do sedaj ocenjenih analizatorjih (5/455) se je pojavila izguba kontrole temperaturnega senzorja, kar je vodilo v lažno pozitivne in / ali neveljavne rezultate v enem ali več tarčnih kanalih.

Ocena tveganja

V splošnem se lahko opisane težave s proizvodom pojavijo spontano pri vseh nameščenih analizatorjih. V primeru neveljavnih ali lažno pozitivnih rezultatov za virus gripe pojav negativnih posledic za zdravje ni verjeten. Za neveljavne rezultate testa SARS-CoV-2 je pojave negativnih posledic za zdravje malo verjetne, saj je zmogljivost detekcije visoka, test pa se lahko izvede na alternativnih platformah. Za lažno pozitivne rezultate testa SARS-CoV-2 obstaja majhna verjetnost negativnih posledic za zdravje pri visokorizičnih posameznikih:

- Zaradi lažno pozitivnih rezultatov testa SARS-CoV-2 se lahko testiranega posameznika dodeli v skupino z ostalimi COVID-19 pozitivnimi posamezniki. V primeru da ukrepi za obvladovanje infekcije niso celoviti in progresivni, lahko prej omenjeno združevanje vodi v izpostavljenost SARS-CoV-2 in kasneje v razvoj bolezni COVID-19 s škodljivimi posledicami. Vseeno morajo biti učinkoviti programi obvladovanja okužbe v skladu s splošno nizkih tveganjem za okužbo s COVID-19, pridobljeno v bolnišničnem okolju. (Rhea et al. PMID: 32902653)
- Neustrezno zdravljenje COVID-19 lahko vodi v slabše izide resničnega vzroka bolezni, kot je na primer uvedba imunosupresivnih zdravil pri posamezniku z dejansko bakterijsko respiratorno okužbo. Tarčna zdravljenja COVID-19 se v osnovi dobro tolerirajo, zdravniki pa običajno sumijo tudi na druge etiologije ali celo zdravijo empirično (kot na primer z



antibiotiki) v primeru resne bolezni. V skladu z navodili za uporabo je klinična povezava s pacientovo zgodovino in drugimi diagnostičnimi informacijami obvezna za določitev statusa okužbe bolnika. Detektirani povzročitelj lahko ni dokončni vzrok za bolezen.

Ukrepi proizvajalca Roche Diagnostics

Opisana situacija predstavlja potencialni pomislek glede varnosti.

Med aprilom in junijem 2021 bo na voljo posodobitev programske opreme (v3.3.1) analizatorja **cobas® Liat®** ter nova skripta SCFA za uspešnejše odkrivanje napak in detekcijo neobičajnih krivulj PCR.

Ukrepi uporabnikov

Treba je izvesti naslednje ukrepe:

- Če opazite povečano število pozitivnih rezultatov virusa gripe tipa B, ki se ne ujemajo s stopnjo okuženosti prebivalstva, prekinite s testiranjem na analizatorju ter kontaktirajte podjetje Roche, da bi določili, ali se je pojavilo puščanje reagenčne kasete ali gre za drugo težavo.
- Če opazite dvojno in/ali trojno pozitivne rezultate istega vzorca, je priporočljivo ponovno testiranje na drugem analizatorju **cobas® Liat®** s testom **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test** za uporabo na sistemih **cobas® Liat®**. V primeru da dodatni analizator **cobas® Liat®** ni na voljo za testiranje ali v primeru neskladnih rezultatov, prekinite s testiranjem in kontaktirajte podjetje Roche.
- Priporočamo spremljanje stopnje pojavljanja neveljavnih rezultatov. V primeru, da se pojavi nenadno zvišanje števila neveljavnih rezultatov ali pa se ponavljajo na specifičnem analizatorju **cobas® Liat®**, prekinite s testiranjem in kontaktirajte podjetje Roche.
- Ko se na analizatorju **cobas® Liat®** s programsko opremo SW v3.3.0 pojavi izguba kontrole temperaturnega senzorja, prekinite s testiranjem in kontaktirajte podjetje Roche. Lokalna organizacija bo informacijo o primeru posredovala v globalni center, od koder bo prejela nadaljnja navodila za ukrepanje.

Za obravnavanje predhodnih pozitivnih rezultatov z namenom preiskave morebitnih lažno pozitivnih rezultatov, pridobljenih s testom **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test** za uporabo na sistemih **cobas® Liat®**, sledite vašemu standardnemu operacijskemu postopku.

Posredovanje nujnega varnostnega obvestila

Prosimo, da obvestilo posredujete vsem osebam znotraj vaše organizacije, ki morajo biti z njim seznanjene, in če je potrebno na oddelke, kamor so bili omenjeni produkti dostavljeni).



Prosim, da informacijo prenesete tudi drugim institucijam posameznikom na katere bi lahko imela vsebina obvestila vpliv.

Obvestili smo ustrezni regulatorni organ.

Opravičujemo se vam za morebitne nevšečnosti ter prosimo za razumevanje in podporo. Na voljo smo vam za vse dodatne informacije.

S spoštovanjem,

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Peter Bratušek, mag. farm.

Vodja Roche diagnostike za Slovenijo in Hrvaško

Tel: 01 56 80 262 / Faks: 01 56 80 273

E-pošta: peter.bratusek@roche.com

Roche farmacevtska družba d.o.o.,

Stegne 13g, Ljubljana