

# Notatka bezpieczeństwa

## SBN-RDS-Molecular Lab-2021-005

RMD / cobas® Liat®

Wersja 1

29 marca 2021 r.

## cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Wyniki nieważne i fałszywie dodatnie

<b>Nazwa wyrobu</b>	Test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B do stosowania w Systemie cobas® Liat®  Analizator cobas® Liat®
<b>GMMI / nr części</b> <b>Identyfikator wyrobu</b>	Test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B do stosowania w Systemie cobas® Liat® GMMI: 09211101190 Identyfikator urządzenia: 00875197006360  Analizator cobas® Liat® GMMI: 07341920190 Identyfikator urządzenia: 07613336100097
<b>Identyfikator produkcji (Nr serii/Nr seryjny)</b>	Nie dotyczy
<b>Wersja oprogramowania</b>	Nie dotyczy

Szanowni Państwo,

### Opis sytuacji

Firma Roche otrzymała reklamacje dotyczące nieważnych i/lub fałszywie dodatnich wyników dla jednego lub kilku targetów (SARS-CoV-2, wirus grypy typu A, wirus grypy typu B), uzyskanych z użyciem testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B przeznaczonego do stosowania w analizatorze cobas® Liat

Podczas sprawdzania dostarczonych przez klienta danych związanych ze zgłoszonymi nieważnymi i fałszywie dodatnimi wynikami, zaobserwowano generowanie nieprawidłowych krzywych wzrostu PCR.

### Analiza przyczyny źródłowej

Wewnętrzne postępowanie wyjaśniające jest w toku. W jego trakcie w firmie Roche poddano ocenie 115 524 przebiegów zebranych z 455 analizatorów. Obejmuje to dane zebrane podczas nadzoru po wprowadzeniu na rynek, uwzględniającej proces obsługi klienta i obejmuje wszystkie dane znajdujące się w analizatorach, niezależnie od początkowo zgłoszonej reklamacji. Firma Roche zidentyfikowała 79 analizatorów, które generowały nieprawidłowe krzywe wzrostu PCR, które z kolei skutkowały uzyskaniem wyników fałszywie dodatnich lub nieważnych.

# cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Wyniki nieważne i fałszywie dodatnie

- 393 wyników z 115 524 przebiegów wygenerowało krzywe przypisywane do wyników fałszywie dodatnich (0.34%)
- 860 wyników ze 115 524 związanych z nieprawidłowością opisaną poniżej generowało wyniki nieważne (0.74%)

W tabeli 1 przedstawiona została całkowita liczba uzyskanych w testach nieważnych i fałszywie dodatnich wyników, z 115 524 ocenionych przebiegów. Dane w pochodzących z bazy danych wytwórcy dotyczących reklamacji, związanych ze szczególnymi warunkami wymienionymi poniżej. Postępowanie wyjaśniające i analiza przypadków po stronie wytwórcy nadal trwa.

**Tabela 1:** Podsumowanie zaobserwowanych wyników nieważnych i fałszywie dodatnich

Fałszywie dodatnie dla grypy typu A	21 z 115 524 (~0.02%)
Fałszywie dodatnie dla grypy typu B	182 z 115 524 (~0.16%)
Fałszywie dodatnie dla SARS-CoV-2	64 z 115 524 (~0.06%)
Fałszywie dodatnie dla podwójnego targetu	51 z 115 524 (~0.04%)
Fałszywie dodatnie dla potrójnego targetu	75 z 115 524 (~0.06%)
Testy nieważne (IC lub wszystkie targety)	860 z 115 524 (~0.74%)

Zidentyfikowano kilka potencjalnych przyczyn nieprawidłowych krzywych wzrostu PCR prowadzących do uzyskania wyników nieważnych i fałszywie dodatnich, w tym wyciek z probówek, nieprawidłowe etapy PCR i luźne okablowanie czujnika termicznego.

W firmie Roche zauważono, że probówki testowe mogą okazjonalnie przeciekać powodując blokowanie toru optycznego analizatora **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>**, co w efekcie prowadzi do uzyskania nieprawidłowych krzywych wzrostu PCR. Może to doprowadzić do uzyskania wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich. Jeśli dojdzie do wycieku z probówki, w późniejszych przebiegach zwiększy się przez to prawdopodobieństwo uzyskania wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich.

- Podczas postępowań wyjaśniających prowadzonych w sprawie różnych reklamacji 21 z ocenianych 455 analizatorów wykazało oznaki blokowania toru optycznego, spowodowanego nieszczelnością probówek. Postępowanie wyjaśniające w tym zakresie w dalszym ciągu trwa.
- Wyciek z probówki w analizatorze nie prowadzi do późniejszego zanieczyszczenia próbki.
- Wszystkie 21 analizatorów, których dotyczyła nieprawidłowość dało wyniki nieważne, jednak nie wszystkie analizatory, których dotyczyła ta nieprawidłowość dały wyniki fałszywie dodatnie.
- Biorąc pod uwagę parametry algorytmu, nieprawidłowość najczęściej dotyczyła kanału grypy typu B. Do chwili obecnej wszystkie 21 analizatorów, których dotyczyły reklamacje, zostało wymienionych lub naprawionych.

W firmie Roche ustalono, że nieprawidłowe krzywe PCR mogą również być wynikiem nieprawidłowych etapów PCR lub utraty kontroli temperatury, co w pojedynczym przebiegu testu prowadzi dla kilku analitów (grypy typu A, grypy typu B i/lub SARS-CoV-2) do uzyskania wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich. To, że etapy PCR są nieprawidłowe może zależeć od konkretnego przebiegu i być spowodowane wieloma czynnikami występującymi w tym samym czasie, takimi jak pozycjonowanie sprzętu, przemieszczanie próbki i interpretacja krzywej. Nieprawidłowe etapy reakcji PCR zaobserwowano w 53 analizatorach i 34 seriach testów, przy czym nie zidentyfikowano żadnej wyraźnej zależności od analizatora czy serii probówek.

# cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Wyniki nieważne i fałszywie dodatnie

W przypadku utraty kontroli nad czujnikiem temperatury zostanie wygenerowany komunikat „*Thermal runaway (disable)*”, a dany przebieg zostanie przerwany. Zrzuty ekranu dotyczące komunikatu „*Thermal Runaway*” znajdują się poniżej (Rysunek 1 i 2):

**Rysunek 1:** Raport o błędzie wyświetlany w wersji 3.3 oprogramowania

Result report	
Assay:	Liat SARS-CoV-2/Flu (SCFA)
Use:	EUA/IVD
Date/Time:	2021-03-17, 16:57:08
Sample ID:	<b>THERMAL TEST</b>
Report result:	<b>Assay Aborted by System</b>
Run status:	OK

Buttons: Back, Print, Approve

**Rysunek 2:** Komunikat o błędzie wyświetlany w wersji 3.3 oprogramowania

Message
Thermal runaway(disable). Channel=9

Buttons: Back, Print

W oprogramowaniu analizatora **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>** w wersji 3.3.0, informacja o tym błędzie pojawia się przy pierwszym przypadku utraty kontroli nad temperaturą. Jeśli aparat nie zostanie wyłączony za pomocą opcji „wyłącz” (znajdującej się na ekranie logowania), a następnie nie zostanie naciśnięty przycisk zasilania, podczas kolejnych przebiegów nie zostanie pokazany komunikat o błędzie. Skutkować to może tym, że przebiegi mogą nie zostać przerwane, przez co może dojść do uzyskania wysokiego odsetka wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich. W 5 analizatorach (5 na 455 ocenianych), które poddano ocenie do tej pory, doszło do utraty kontroli nad temperaturą, co z kolei doprowadziło do uzyskania wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich w kanałach dla jednego lub więcej targetów.

## Ocena ryzyka

Ogólnie rzecz biorąc, w odniesieniu do wszystkich zainstalowanych analizatorów nieprawidłowości związane z ich użytkowaniem mogą występować sporadycznie. W przypadku wyników nieważnych lub fałszywie dodatnich w odniesieniu do wirusa grypy, niekorzystne konsekwencje zdrowotne są mało prawdopodobne. W przypadku nieważnych wyników SARS-CoV-2 niekorzystne konsekwencje zdrowotne są mało prawdopodobne, ponieważ wykrywalność jest wysoka, a testy można przeprowadzać na platformach alternatywnych. W przypadku fałszywie dodatnich wyników SARS-CoV-2 istnieje niewielkie prawdopodobieństwo niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych u osób z grupy wysokiego ryzyka:

- Wynik fałszywie dodatni SARS-CoV-2 może prowadzić do podjęcia decyzji o kohortowaniu badanej osoby z innymi osobami dodatnimi w odniesieniu do COVID-19. Jeśli środki kontroli zakażeń nie są odpowiednie, kohortacja ta może prowadzić do narażenia osoby na ekspozycję na SARS-CoV-2, co może z kolei skutkować zachorowaniem na COVID-19 ze szkodliwymi tego następstwami. Skuteczne programy kontroli zakażeń powinny jednak skutkować niskim niebezpieczeństwem zakażenia COVID-19 w szpitalu (Rhea i wsp. PMID: 32902653)
- Niewłaściwe leczenie COVID-19 może prowadzić do gorszych wyników leczenia prawdziwej przyczyny choroby. Na przykład w przypadku podania leków immunosupresyjnych osobie, u której chorobą podstawową jest bakteryjne zakażenie dróg oddechowych. Ukierunkowane leczenie COVID-19 jest na ogół dobrze tolerowane, a lekarze prawdopodobnie będą podejrzewali alternatywną etiologię a nawet w przypadku ciężkiej choroby będą leczyć empirycznie (na przykład antybiotykami). Zgodnie z instrukcją użycia aparatu, do końcowego określenia statusu zakażenia pacjenta niezbędna jest korelacja kliniczna historii pacjenta z innymi informacjami diagnostycznymi. Wykryty czynnik może nie być ostateczną przyczyną choroby.

# cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Wyniki nieważne i fałszywie dodatnie

## Czynności podjęte przez firmę Roche Diagnostics

Sytuacja ta stanowi potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa.

W celu lepszej identyfikacji błędów i wykrywania nieprawidłowych krzywych PCR, w okresie od kwietnia do czerwca 2021 roku udostępniona zostanie aktualizacja oprogramowania (wersja oprogramowania 3.3.1) **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>** oraz nowy skrypt SCFA.

## Czynności, jakie powinien przedsięwziąć klient/użytkownik

Należy wykonać następujące czynności:

- Jeśli klienci zauważą wzrost ilości wyników dodatnich dla grypy typu B, które są niezgodne z odnoszącymi się do danej społeczności wskaźnikami zakażeń, trzeba będzie przerwać przeprowadzanie testów w analizatorze i skontaktować się z Regionalnym Centrum Wsparcia Klienta firmy Roche Diagnostics Polska w celu ustalenia, czy wystąpiła nieszczelność probówki czy zaistniała inna nieprawidłowość.
- Jeśli klienci zaobserwują podwójnie i/lub potrójnie wyniki dodatnie określonej próbki, powinni ponownie przetestować próbkę za pomocą testu **cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B** przeznaczonym do użycia z systemem **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>**, z użyciem innego analizatora **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>**. Jeśli inny analizator **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>** jest niedostępny do przeprowadzenia ponownego oznaczenia lub w przypadku uzyskania niezgodnych wyników, przeprowadzanie testów należy przerwać i skontaktować się z Regionalnym Centrum Wsparcia Klienta firmy Roche Diagnostics Polska.
- W przypadku wystąpienia nagłego wzrostu liczby wyników nieważnych lub powtarzania się wyników nieważnych na danym analizatorze **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>**, klienci powinni zaprzestać wykonywania badań na tym analizatorze i skontaktować się z Regionalnym Centrum Wsparcia Klienta firmy Roche Diagnostics Polska.
- Jeśli w analizatorze klienta **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>** posiadającym oprogramowanie w wersji 3.3.0 pojawi się komunikat o utracie kontroli nad temperaturą (Thermal Runaway), klienci powinni zaprzestać wykonywania badań na tym analizatorze i skontaktować się z Regionalnym Centrum Wsparcia Klienta firmy Roche Diagnostics Polska. Roche Diagnostics Polska będzie eskalował reklamacje do Centrali Roche, w celu uzyskania dalszych instrukcji.

Dane kontaktowe znajdują Państwo na ostatniej stronie niniejszego dokumentu.

W celu odniesienia się do wcześniejszych wyników dodatnich uzyskanych z wykorzystaniem testu **cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B** przeznaczonym do użycia z systemem **cobas<sup>®</sup> Liat<sup>®</sup>**, klienci powinni postępować zgodnie ze standardowymi procedurami laboratoryjnymi aby móc ocenić możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich.

# cobas<sup>®</sup> SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Wyniki nieważne i fałszywie dodatnie

## Przekazywanie niniejszej Notatki bezpieczeństwa

Niniejszą notatkę należy przekazać wszystkim pracownikom organizacji, których może ona dotyczyć oraz innym osobom/podmiotom, których może dotyczyć.

Prosimy o nadanie należytej wagi tej notatce i wynikającym z niej czynnościom, mającym na celu skuteczność podjętych działań korygujących.

**Ponizsze oświadczenie jest obowiązkowe w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego, ale nie jest wymagane dla pozostałych krajów.**

Niżej podpisany potwierdza, że niniejszą notatkę zgłoszono do właściwych Organów Nadzoru, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Przepraszamy za wszelkie niedogodności, jakie mogły wyniknąć z powyższej sytuacji i jednocześnie liczymy na Państwa zrozumienie.

Z wyrazami szacunku,

**Mariusz Dadak**

Starszy Kierownik ds. Produktu RMD

**Mateusz Metlerski**

Specjalista ds. Regulacji i Jakości

### Dane kontaktowe:

**Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.**

**Bobrowiecka 8**

**00-728 Warszawa**

Nr tel. 0 800 909 505

E-mail [polska.rcsc@roche.com](mailto:polska.rcsc@roche.com)