

Wichtige Korrekturmassnahme

FSN-RDS-Molecular Lab-2021-005

RMD / **cobas® Liat®**

Version 1

25. März 2021

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Ungültige und falsch-positive Ergebnisse

Produktname	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test zur Verwendung auf dem cobas® Liat® System
	cobas® Liat® Analyzer
GMMI/Teile-Nr. Gerätekenung	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test zur Verwendung auf dem cobas® Liat® System GMMI: 09211101190 Gerätekenung: 00875197006360
	cobas® Liat® Analyzer GMMI: 07341920190 Gerätekenung: 07613336100097
Produktions-ID (Chargennr./Seriennr.)	nicht vorhanden
SW-Version	nicht vorhanden
Art der Massnahme	Korrekturmassnahme im Feld (FSCA)

Sehr geehrte Kundin, sehr geehrter Kunde,

Beschreibung der Situation

Roche hat Reklamationen erhalten, in denen für eine oder mehrere Zielsequenzen (SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B) ungültige und/oder falsch-positive Ergebnisse mit dem **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test** zur Verwendung auf dem **cobas® Liat® System** beanstandet wurden.

Bei näherer Betrachtung der von den Kunden bereitgestellten Daten zu den gemeldeten ungültigen oder falsch-positiven Ergebnissen wurden fehlerhafte PCR-Wachstumskurven beobachtet.

Ursachenanalyse

Das Problem wird noch untersucht; während der bisherigen Untersuchungen wurden bei Roche bereits 115'524 Läufe auf 455 Analyzern ausgewertet. Dazu gehören auch Daten, die bei der Überwachung nach dem Inverkehrbringen und

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Ungültige und falsch-positive Ergebnisse

beim Kundensupport erhoben wurden, sowie alle Daten, die auf den Analyzern vorlagen, auch wenn sie nicht im direkten Zusammenhang zu der erhaltenen Reklamation standen. Es wurden 79 Analyser ermittelt, auf denen fehlerhafte PCR-Wachstumskurven generiert wurden, die zu falsch-positiven oder ungültigen Ergebnissen führten:

- In 115'524 Läufen wurden bei 393 Ergebnissen Kurven generiert, die mit falsch-positiven Ergebnissen im Zusammenhang stehen (0,34 %).
- In 115'524 Läufen waren 860 Ergebnisse, die mit den im Folgenden beschriebenen Problemen im Zusammenhang stehen, ungültig (0,74 %).

In Tabelle 1 ist die Gesamtanzahl der ungültigen Tests sowie der falsch-positiven Ergebnisse nach Zielsequenz ersichtlich, die bei den 115'524 untersuchten Läufen aus der Reklamationsdatenbank beobachtet wurden und die mit den im Folgenden aufgeführten Gegebenheiten in Zusammenhang stehen. Unsere Untersuchungen und Analysen dauern noch an.

Tabelle 1: Übersicht der beobachteten ungültigen und falsch-positiven Ergebnisse

Falsch-positiv Influenza A	21 von 115'524 (ca. 0,02 %)
Falsch-positiv Influenza B	182 von 115'524 (ca. 0,16 %)
Falsch-positiv SARS-CoV-2	64 von 115'524 (ca. 0,06 %)
Falsch-positiv für zwei Zielsequenzen	51 von 115'524 (ca. 0,04 %)
Falsch-positiv für drei Zielsequenzen	75 von 115'524 (ca. 0,06 %)
Ungültige Tests (interne Kontrolle oder alle Zielsequenzen)	860 von 115'524 (ca. 0,74 %)

Es wurden mehrere mögliche Ursachen für die fehlerhaften PCR-Wachstumskurven ermittelt, die zu ungültigen und falsch-positiven Ergebnissen führten: undichte Röhrchen, falsche PCR-Schritte und lockere elektrische Anschlüsse der Thermosensoren.

Roche stellte fest, dass in Einzelfällen Flüssigkeit aus den Assay Tubes austreten kann, was zu einer Beeinträchtigung des optischen Weges im **cobas® Liat®** Analyzer führt und fehlerhafte PCR-Wachstumskurven zur Folge hat. Dies führt dann zu ungültigen oder falsch-positiven Ergebnissen. Nach Auftreten einer undichten Stelle am Assay Tube besteht bei nachfolgenden Läufen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit ungültiger oder falsch-positiver Ergebnisse.

- Bei der Untersuchung verschiedener Reklamationen stellte sich heraus, dass 21 der 455 ausgewerteten Analyser Anzeichen einer Beeinträchtigung des optischen Weges aufwiesen, wie sie üblicherweise bei undichten Röhrchen auftreten. Die Untersuchungen dauern noch an.
- Undichte Röhrchen im Analyzer führen nicht zwangsläufig zu einer Kontamination der Proben.
- Bei allen 21 betroffenen Analyzern traten ungültige Ergebnisse auf, aber nicht bei allen betroffenen Analyzern traten auch falsch-positive Ergebnisse auf.
- Laut der Algorithmusparameter war der Influenza B-Kanal am stärksten betroffen.
- Seitdem wurden alle 21 betroffenen Analyser, für die ein entsprechender Fall gemeldet wurde, entweder repariert oder ersetzt.

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Ungültige und falsch-positive Ergebnisse

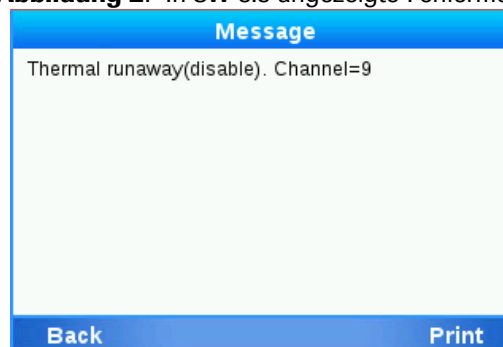
Roche hat festgestellt, dass fehlerhafte PCR-Kurven auch die Folge fehlerhafter PCR-Schritte oder eines Ausfalls der Temperaturregelung sein können, was zu ungültigen oder falsch-positiven Ergebnissen für mehrere Analyten innerhalb desselben Testlaufs (Influenza A, Influenza B und/oder SARS-CoV-2) führt. Fehlerhafte PCR-Schritte sind möglicherweise laufspezifisch und können durch diverse gleichzeitig auftretende Faktoren bedingt sein, wie z. B. Aufstellort der Hardware, Flüssigkeits-Handling und Interpretation der Kurve. Fehlerhafte PCR-Schritte wurden auf 53 Analyzern und bei 34 Testchargen beobachtet, es war jedoch im Analyzer bzw. innerhalb der Testcharge kein klares Muster erkennbar.

Bei einem Ausfall des Sensors für die Temperaturregelung wird die Meldung „Thermal runaway (disable)“ ausgegeben und der betroffene Lauf wird abgebrochen (Screenshots dieser Meldung zum thermischen Durchgehen sehen Sie in Abb. 1 und 2).

Abbildung 1: In SW 3.3 angezeigte Fehlermeldung



Abbildung 2: In SW 3.3 angezeigte Fehlermeldung



In Version 3.3.0 der **cobas[®] Liat[®]** Software tritt dieser Fehler beim ersten thermischen Durchgehen auf. Wird das Gerät nicht über die Option „Herunterfahren“ im Anmeldebildschirm und durch anschließende Betätigung des Netzschalters ausgeschaltet, wird die Fehlermeldung bei nachfolgenden Läufen nicht mehr angezeigt und diese Läufe werden u. U. nicht abgebrochen. Dadurch kann es zu einer hohen Quote von ungültigen Tests und/oder einigen falsch-positive Ergebnissen kommen.

- Auf 5 der 455 bereits ausgewerteten Analyzern wurde ein thermisches Durchgehen beobachtet, das zu falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen in einem oder mehreren Zielkanälen führte.

Risikobewertung

Auf den weltweit betriebenen Geräten können diese Probleme bei der Produktnutzung vereinzelt auftreten. Bei ungültigen oder falsch-positiven Ergebnissen von Influenzatests sind unerwünschte gesundheitliche Folgen unwahrscheinlich. Bei ungültigen SARS-CoV-2-Tests sind unerwünschte gesundheitliche Folgen ebenfalls unwahrscheinlich, da die Nachweisbarkeit hoch ist und diese Tests auch auf anderen Plattformen durchgeführt werden können. Bei falsch-positiven SARS-CoV-2-Testergebnissen besteht für Hochrisikopatienten eine geringe Wahrscheinlichkeit unerwünschter gesundheitlicher Folgen:

- Anhand eines falsch-positiven SARS-CoV-2-Testergebnisses kann entschieden werden, die getestete Person in eine Kohorte mit anderen an COVID-19 erkrankten Personen aufzunehmen. Falls die Massnahmen zur Infektionskontrolle nicht gemäss dem neuesten Stand der Erkenntnisse und in vollem Umfang angewendet werden, werden diese Personen möglicherweise SARS-CoV-2 ausgesetzt, was zu einer COVID-19-Erkrankung mit gravierenden gesundheitlichen Folgen führen kann. Wirksame Programme zur Infektionskontrolle sollten

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Ungültige und falsch-positive Ergebnisse

jedoch sicherstellen, dass das Risiko einer im Krankenhaus erworbenen COVID-19-Erkrankung insgesamt niedrig ist (Rhea et al., PMID: 32902653)

- Die Behandlung einer vermeintlichen COVID-19-Erkrankung kann zu einer Verschlimmerung der Symptome der tatsächlichen Erkrankung führen, deren Ursache nicht erkannt wurde; so kann beispielsweise die Verabreichung von Immunsuppressiva einem Patienten mit einer bakteriellen Atemwegsinfektion erheblich schaden. Die zielgerichtete Behandlung von COVID-19-Erkrankungen wird im Allgemeinen gut vertragen, und Ärzte sind generell sehr wachsam, was den Verdacht auf alternative Erreger betrifft, oder behandeln schwere Erkrankungen auch empirisch, also z. B. mit Antibiotika. In der Gebrauchsanweisung wird darauf hingewiesen, dass zur Bestimmung des Infektionsstatus des Patienten eine klinische Korrelation mit der Krankengeschichte des Patienten und anderen für die Diagnose relevanten Informationen erforderlich ist. Der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung.

Massnahmen durch Roche Diagnostics (sofern zutreffend)

Die Situation stellt ein potentiell Sicherheitsrisiko dar.

Ein Update der **cobas[®] Liat[®]** Software auf Version 3.3.1 und ein neues SCFA-Skript, das die Fehlererkennung vereinfacht und eine bessere Erkennung fehlerhafter PCR-Kurven ermöglicht, wird frühestens im April und spätestens im Juni 2021 verfügbar sein.

Massnahmen durch die Kunden/Benutzer

Folgende Massnahmen sind unbedingt durchzuführen:

- Beobachtet ein Kunde einen Anstieg an positiven Influenza B-Ergebnissen, die nicht den Infektionsraten am jeweiligen Standort entsprechen, dürfen keine weiteren Tests auf dem betroffenen Analyzer durchgeführt werden und es muss zusammen mit Roche ermittelt werden, ob undichte Röhrchen vorhanden sind oder ein anderes Problem aufgetreten ist.
- Beobachtet ein Kunde bei einer bestimmten Probe positive Ergebnisse für zwei und/oder drei Zielsequenzen, sollte die Probe auf einem anderen **cobas[®] Liat[®]** Analyzer erneut mit dem **cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test** zur Verwendung auf dem **cobas[®] Liat[®]** System getestet werden. Für den Fall, dass kein weiterer **cobas[®] Liat[®]** Analyzer zum Testen zur Verfügung steht oder falls nicht übereinstimmende Ergebnisse ermittelt wurden, stellen Sie das Testen mit dem betroffenen Analyzer ein und verständigen Sie Roche.
- Alle Kunden sollten die Quoten der ungültigen Ergebnisse im Auge behalten. Falls die Anzahl der ungültigen Ergebnisse plötzlich zunimmt oder falls auf einem bestimmten **cobas[®] Liat[®]** Analyzer vermehrt ungültige Ergebnisse gemessen werden, muss das Testen auf dem betroffenen Analyzer eingestellt und Roche verständigt werden.
- Wenn die Meldung „Thermal runaway (disable)“ auf dem **cobas[®] Liat[®]** Analyzer eines Kunden angezeigt wird, auf dem die SW-Version 3.3.0 läuft, muss das Testen auf dem betroffenen Analyzer eingestellt und Roche verständigt werden. Die Länderorganisationen wurden angewiesen, in diesem Kontext auftretende Fälle auf die globale Ebene zu eskalieren und auf weitere Anweisungen zu warten.

Beim Umgang mit früheren positiven Ergebnissen, die mit dem **cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test** zur Verwendung auf dem **cobas[®] Liat[®]** System ermittelt wurden, sollten Kunden die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse anhand der Standardarbeitsanweisungen ihres Labors untersuchen.

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Ungültige und falsch-positive Ergebnisse

Kommunikation dieser Korrekturmassnahme

Bitte geben Sie diese Korrekturmassnahme an andere Abteilungen/Personen weiter, für die diese Information relevant sein könnte.

Sorgen Sie dafür, dass diese Massnahme und die daraus resultierenden Korrekturmassnahmen über einen angemessenen Zeitraum berücksichtigt werden, um die Effektivität der Korrekturmassnahme sicherzustellen.

Roche bestätigt hiermit, dass diese Korrekturmassnahme auch an die zuständige Behörde gemeldet wurde.

Wir entschuldigen uns für sämtliche Unannehmlichkeiten, die Ihnen durch diese Situation entstehen. Zugleich hoffen wir auf Ihr Verständnis sowie auf Ihre Unterstützung.

Beschreibung dieser Korrekturmassnahme

Nach den geltenden gesetzlichen Vorschriften sind wir verpflichtet, Korrekturen im Markt Swissmedic nachzuweisen. Wir möchten Sie deshalb bitten, die "Bestätigung" bis zum **8. April 2021** an Roche Diagnostics (Schweiz) AG zu retournieren.

Freundliche Grüsse

Roche Diagnostics (Schweiz) AG



Claudia Riva
Product Manager
Molecular & Tissue Diagnostics



Dr. Oliver Kawach
Head of Product Management
Roche Diagnostics Schweiz

Kontaktinformationen

Customer Service Center
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz
Tel. 0800 80 66 80
E-mail service.rotkreuz@roche.com