

Avviso urgente per la sicurezza sul campo

FSN-RDS-Molecular Lab-2021-005

RMD / **cobas® Liat®**

Versione 1

25-Mar-2021

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Risultati non validi e falsi positivi

Nome del prodotto	Test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B per l'uso sul cobas® Liat® System cobas® Liat® Analyzer
GMMI / N° parte	Test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B per l'uso sul cobas® Liat® System
Identificativo del dispositivo	GMMI: 09211101190 Identificativo del dispositivo: 00875197006360
	cobas® Liat® Analyzer GMMI: 07341920190 Identificativo del dispositivo: 07613336100097
Identificativo di produzione (N° di lotto/N° di serie)	Non applicabile
Versione SW	Non applicabile
Tipo di azione	Azione correttiva per la sicurezza (FSCA)

Stimato Cliente,

Descrizione della situazione

Sono giunte a Roche alcune segnalazioni di risultati non validi e/o di falsi positivi generati dal test **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B per l'uso sul **cobas® Liat®** Systema per uno o più target (SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B).

Durante la revisione dei dati forniti dai clienti, che erano associati ai risultati non validi e ai falsi positivi oggetto delle segnalazioni, sono state riscontrate alcune anomalie nelle curve di crescita della PCR.

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Risultati non validi e falsi positivi

Analisi della causa alla radice

L'indagine è ancora in corso, tuttavia Roche ha già potuto valutare 115'524 sedute eseguite su 455 analizzatori. Tra le informazioni esaminate ci sono i dati raccolti nella fase di sorveglianza post-commercializzazione, che include anche il processo di assistenza ai clienti, oltre a tutti i dati presenti sugli analizzatori indipendentemente dal tipo di problema inizialmente segnalato. Sono stati identificati 79 analizzatori che hanno generato anomalie nelle curve di crescita della PCR, che a loro volta hanno causato risultati non validi o falsi positivi:

- Su 115'524 sedute esaminate, 393 hanno generato curve associate a risultati falsi positivi (0,34%)
- Su 115'524 sedute esaminate, associate ai problemi descritti più avanti, 860 hanno generato risultati non validi (0,74%)

Nella Tabella 1 è riportato il numero totale di risultati non validi e di falsi positivi, suddivisi per target, che sono stati rilevati nelle 115'524 sedute esaminate, ottenute dal database delle segnalazioni di problemi e in qualche modo correlate alle condizioni specifiche descritte di seguito. Le indagini e le valutazioni sono ancora in corso.

Tabella 1. Riepilogo dei risultati non validi e dei falsi positivi osservati

Falsi positivi per Flu A	21 su 115'524 (ca. 0,02%)
Falsi positivi per Flu B	182 su 115'524 (ca. 0,16%)
Falsi positivi per SARS-CoV-2	64 su 115'524 (ca. 0,06%)
Falsi positivi per doppio target	51 su 115'524 (ca. 0,04%)
Falsi positivi per triplo target	75 su 115'524 (ca. 0,06%)
Non validi (Controllo Interno o tutti i target)	860 su 115'524 (ca. 0,74%)

Sono state identificate diverse possibili cause delle anomalie nelle curve di crescita della PCR, che determinano risultati non validi e falsi positivi: perdite dalle provette, irregolarità durante la procedura PCR, allentamento del cavo del sensore termico.

Roche ha potuto verificare che, sporadicamente, le provette di analisi possono presentare delle perdite che ostruiscono il percorso ottico nel **cobas[®] Liat[®]** Analyzer, generando anomalie nelle curve di crescita della PCR. Ciò può causare risultati non validi o falsi positivi. Se si verifica una perdita da una provetta, nelle sedute successive aumentano le probabilità che vengano generati risultati non validi o falsi positivi.

- Su 455 analizzatori esaminati, 21 presentavano segni di ostruzione del percorso ottico che erano coerenti con possibili perdite dalle provette, sulla base di indagini svolte in seguito a segnalazioni. Le indagini sono ancora in corso.
- Le perdite dalle provette sull'analizzatore non causano la contaminazione del campione successivo.
- Tutti i 21 analizzatori interessati da questo problema hanno generato risultati non validi, ma non tutti gli analizzatori hanno generato falsi positivi.
- Il canale Flu B è quello più interessato dal problema, alla luce dei parametri dell'algoritmo.
- Alla data odierna, tutti i 21 analizzatori interessati dal problema e oggetto di segnalazioni sono stati sostituiti o riparati.

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Risultati non validi e falsi positivi

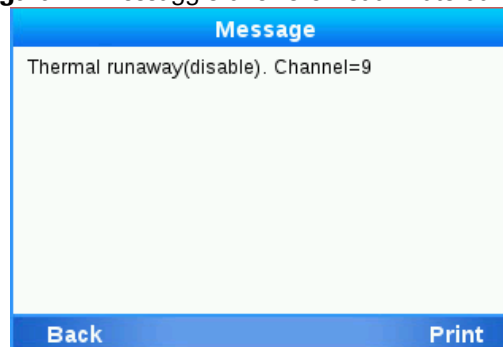
Roche ha rilevato che le anomalie nelle curve della PCR potrebbero dipendere anche da eventuali irregolarità nella procedura PCR o dal mancato controllo della temperatura, che possono determinare risultati falsi positivi per i diversi analiti (Influenza A, Influenza B e/o SARS-CoV-2) in una seduta di analisi singola. Le irregolarità che possono verificarsi durante la procedura PCR potrebbero essere specifiche della seduta ed essere causate da più fattori concomitanti, ad esempio errori di posizionamento dell'hardware, spostamento del volume e interpretazione della curva. Sono state rilevate irregolarità nella procedura PCR su 53 analizzatori e con 34 lotti di test, ma non è stata trovata una causa chiara riconducibile all'analizzatore o al lotto di provette.

Se si perde il controllo del sensore della temperatura, viene visualizzato il messaggio "Thermal runaway (disable)" [Fuga termica (disattivare)] e la seduta in corso viene interrotta (vedere le Figure 1 e 2, più avanti).

Figura 1. Messaggio di errore visualizzato dal SW 3.3



Figura 2. Messaggio di errore visualizzato dal SW 3.3



Con il software **cobas[®] Liat[®]** versione 3.3.0, questo errore si verifica alla prima istanza di fuga termica. Se non si spegne lo strumento scegliendo l'opzione "Spegni" nella schermata "Accedi" e premendo subito dopo il pulsante di accensione, le sedute successive non visualizzeranno il messaggio di errore e non si interromperanno, pertanto la percentuale di risultati non validi e/o di falsi positivi generati potrebbe essere alta.

- Finora il problema della fuga termica ha interessato 5 analizzatori dei 455 esaminati, generando risultati non validi e/o falsi positivi in uno o alcuni dei canali target.

Valutazione del rischio

Sul totale degli analizzatori installati nel mondo, sporadicamente potrebbero verificarsi questi problemi dovuti all'uso del prodotto. Nel caso di risultati non validi o di falsi positivi per il target Influenza, è improbabile che vi siano conseguenze negative per la salute. Nel caso di risultati non validi per il target SARS-CoV-2, è improbabile che vi siano conseguenze negative per la salute, dato che la sensibilità è alta e i test possono essere eseguiti su piattaforme alternative. Nel caso di risultati falsi positivi per il target SARS-CoV-2, vi è una probabilità remota che vi siano conseguenze negative per la salute dei soggetti ad alto rischio:

- Un risultato falso positivo per SARS-CoV-2 potrebbe determinare un avvicinamento del soggetto testato ad altri soggetti positivi alla COVID-19. Se le misure di contenimento dell'infezione non sono complete e progressive, tale avvicinamento potrebbe causare l'esposizione al virus SARS-CoV-2, che a sua volta potrebbe causare l'infezione COVID-19 con le note conseguenze patologiche. Per essere efficaci, tuttavia, i programmi di contenimento dell'infezione dovrebbero essere associati ad un basso rischio generale di infezione COVID-19 ospedaliera (Rhea et al. PMID: 32902653).

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Risultati non validi e falsi positivi

- Una terapia inadeguata della COVID-19 potrebbe dare un esito peggiore della vera causa alla base della malattia: potrebbe essere il caso, ad esempio, di un soggetto con sottostante infezione respiratoria di origine batterica a cui vengono somministrati farmaci immunosoppressori. Le terapie mirate anti-COVID-19 sono generalmente ben tollerate e, nei casi più gravi, i medici tendono a sospettare eziologie alternative e a ricorrere a terapie empiriche (ad esempio, a base di antibiotici). Come descritto nelle Istruzioni per l'uso, la determinazione dello stato dell'infezione nel paziente deve essere supportata da una correlazione clinica con la storia del paziente e da altri dati diagnostici. L'agente rilevato potrebbe non essere la causa definitiva della malattia.

Azioni messe in atto da Roche Diagnostics (se pertinenti)

Questo stato di cose rappresenta una potenziale minaccia per la sicurezza.

Tra aprile e giugno del 2021 saranno resi disponibili un aggiornamento del software **cobas[®] Liat[®]** (versione 3.3.1) e un nuovo script SCFA, per identificare gli errori con maggiore precisione e per rilevare le anomalie nelle curve della PCR.

Azioni che deve mettere in atto il cliente/utente

È necessario adottare le seguenti misure:

- Se si nota un aumento dei risultati positivi per Flu B che non è coerente con le percentuali di infezione nella comunità locale, è necessario interrompere i test sull'analizzatore e contattare Roche per stabilire se la causa è una provetta che perde o altro.
- Se si notano risultati positivi doppi e/o tripli con un particolare campione, è necessario analizzare di nuovo il campione con il test **cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B** per l'uso sul **cobas[®] Liat[®] System**, ma utilizzando un altro **cobas[®] Liat[®] Analyzer**. Se non si ha a disposizione un altro **cobas[®] Liat[®] Analyzer** per eseguire il test, o si ottengono risultati discordanti, è necessario interrompere i test sull'analizzatore e contattare Roche.
- Si consiglia di tenere d'occhio le percentuali di risultati non validi e, nel caso di un aumento improvviso del numero di risultati non validi, o se i risultati non validi vengono rilevati ripetutamente su un particolare **cobas[®] Liat[®] Analyzer**, è necessario interrompere i test sull'analizzatore e contattare Roche.
- Quando il messaggio relativo alla fuga termica viene visualizzato su un **cobas[®] Liat[®] Analyzer** che esegue il software versione 3.3.0, è necessario interrompere i test sull'analizzatore e contattare Roche. Le organizzazioni consociate hanno ricevuto l'indicazione di procedere all'escalation dei casi globali in attesa di ulteriori istruzioni.

Per quanto riguarda la gestione dei risultati positivi generati in precedenza con il test **cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B** per l'uso sul **cobas[®] Liat[®] System**, si consiglia di attenersi alle procedure operative standard del proprio laboratorio per indagare le possibilità di risultati falsi positivi.

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Risultati non validi e falsi positivi

Comunicazione del presente Avviso di sicurezza sul campo

Si prega di trasmettere il presente avviso a tutte le organizzazioni e/o ai soggetti interessati da questa azione.

Si prega di mantenere viva l'attenzione su questo avviso e sull'azione da intraprendere per un periodo di tempo adeguato, in modo da assicurare l'efficacia dell'azione correttiva.

Il sottoscritto conferma che questo Avviso è stato inviato all'ente regolatore competente.

Ci scusiamo per l'inconveniente e confidiamo nella Vostra comprensione e nel Vostro sostegno.

Comunicazione relativa al presente avviso di sicurezza

Secondo la legislazione applicabile, siamo tenuti a verificare correzioni sul mercato per Swissmedic. Vorremmo perciò richiedervi gentilmente di inviarci la “conferma” in allegato entro il **8 aprile 2021** al seguente indirizzo: Roche Diagnostics (Schweiz) AG.

Cordiali saluti,

Roche Diagnostics (Schweiz) AG



Claudia Riva
Product Manager
Molecular & Tissue Diagnostics



Dr. Oliver Kawach
Head of Product Management
Roche Diagnostics Schweiz

Dettagli del contatto

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