

Meylan, le 8 février 2018

<b>URGENT - ACTION DE SECURITE</b>	
A l'attention des Pathologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Dossier réf. Roche :	SBN-RTD-2018-001
Produit concerné :	Test VENTANA anti-ALK (D5F3) Ref. 06679072001
Type d'action :	<b>Rappel du lot Y18591</b>

Chère Cliente, Cher Client,

Roche Tissue Diagnostics a reçu la plainte d'un client indiquant un fort marquage aspécifique de l'épithélium glandulaire de l'appendice en utilisant le test Ventana anti-ALK (D5F3) lot Y18591. De ce cas, il a résulté un cycle échoué qui a mené aux constatations suivantes.

La fiche technique de l'anticorps ALK précise l'usage de contrôle de cycle avec tous les échantillons patients. Ces contrôles peuvent être soit de l'appendice normal, qui servira simultanément de contrôle positif (cellules ganglionnaires) et négatif (épithélium), soit des tissus connus ALK-positif et ALK-négatif de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Bien qu'une coloration ALK d'intensité et de spécificité normale soit préservée dans les cellules ganglionnaires de l'appendice et sur les tissus-contrôle ALK positif connus, le marquage aspécifique rencontré apparait comme un second signal cohérent avec un marquage CK20 spécifique (positivité dans l'épithélium d'appendice normal et les cancers du côlon).

Dans les CBNPC, la Cytokératine 20 et ALK présentent des caractéristiques de colorations et des localisations similaires.

1/3

**Roche Diagnostics France**

2, avenue du Vercors  
CS60059  
38242 Meylan Cedex  
Tél. +33 (0)4 76 76 30 00  
Fax +33 (0)4 76 76 30 01

Société par Actions Simplifiée au capital de 15 965 175 euros  
380 484 766 RCS Grenoble  
Code APE 4646Z  
N° T.V.A. : FR 20 380 484 766  
SIRET : 380 484 766 00031

Le plus grand risque induit par ce marquage aspécifique est un diagnostic ALK faussement positif quand :

- 1/ Le cas patient est CK20-positif
- 2 / Le laboratoire utilise des tissus contrôle provenant de CBNPC (et non pas un tissu contrôle provenant de l'appendice)
- 3 / Le tissu contrôle négatif de CBNPC est CK20-négatif

La plupart des CBNPC sont CK20-négatifs, avec un taux de positivité de 2 à 12% si l'on se réfère aux publications (1-3). L'utilisation d'appendice ou de CBNPC CK20-positif comme tissu contrôle négatif permet d'éliminer totalement le risque de faux-positif car dans ces deux cas, le tissu contrôle négatif va être fortement positif, ce qui, en suivant les indications de la fiche technique et le guide d'interprétation, invalidera le cas patient.

D'un diagnostic ALK faussement positif résulterait un traitement du patient avec un médicament ALK-inhibiteur approuvé qui n'aura pas d'efficacité pour un patient ALK-négatif. Cela provoquerait un délai avant que le patient reçoive un traitement approprié, pouvant causer une progression de la maladie et un impact sur la survie, dépendant de la durée du délai avant le traitement adapté.

#### **Actions correctives menées par Roche Diagnostics :**

- Tous les distributeurs restant du lot affecté Y18591 ont été placés en quarantaine.
- Des investigations internes ont confirmé la présence de traces d'anticorps CK20 dans le matériel source ALK utilisé pour fabriquer le lot Y18591.
- Une investigation est en cours pour identifier à quelle étape du process de fabrication la contamination a pu se produire.
- De nouveaux produits sont actuellement fabriqués et la disponibilité est prévue pour fin février 2018.

#### **Actions à mener par l'utilisateur :**

- Veuillez stopper l'utilisation des produits du lot affecté Y18591 et détruisez-les localement en suivant les exigences de la réglementation.
- Chaque patient ayant eu un résultat positif avec le lot Y18591 devrait être retesté en suivant vos procédures locales de testing rétrospectif.

L'ANSM a été informée de cette action de sécurité.

Par ailleurs, afin de nous permettre de vérifier la bonne réception de cette information de sécurité qui vous a été adressée par voie postale, nous vous demandons de **nous retourner l'accusé ci-joint dûment complété sous un délai de 10 jours.**

Pour toute question complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter notre Assistance Téléphonique au **04 76 76 18 18.**

Avec nos meilleures salutations,



Sylvie DREVET  
Expert Affaires Réglementaires



Adrienne ALMERAS  
Chef de produits Biomarqueurs

SD/DB/018\_001

- 1- Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002; 38: 758-763.
- 2- Brunnstrom H, Johansson L, et al. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of primary lung cancer. An investigation within the Swedish Lung Cancer Study. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 37-46.
- 3- Shah RN, Badve S, et al. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Path* 2002; 33: 915-920.