

Nom Dominique PERRIN
 Département Marketing
 Telephone 0811 700 714
 Fax +33 (0)1 85 57 00 12
 Référence FSCA AIMC 20-05 / AIMC 20-05.A-2.OUS
 Date 17 Septembre 2020

LETTRE DE SÉCURITÉ
FSCA AIMC 20-05 / AIMC 20-05.A-2.OUS
ADVIA Centaur® XP – ADVIA Centaur® XPT – ADVIA Centaur® CP
Biais positif du test ADVIA Centaur HER-2/*neu* (H2n) par rapport à l'étalon interne

Cher Client,

Notre traçabilité indique que vous pourriez avoir reçu les produits suivants :

Tableau 1 : Produits ADVIA Centaur® concernés

Nom du produit	Code SMN (Siemens Material Number)	N° de lot de la trousse	Date de 1 ^{re} distribution (JJ-MM-AAAA)	Date de péremption (JJ-MM-AAAA)
ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> (Trousse de 50 tests)	10308994	43157138 81653138 99728138 24043138 32477138	28-10-2019 22-01-2020 09-03-2020 30-04-2020 26-06-2020	30-01-2021
Calibrateur ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> (2 cartouches)	10308993	64661A48 81211A48 91743A48	07-12-2019 31-01-2020 02-03-2020	12-11-2020
		22142A49	08-05-2020	11-12-2020
Contrôle qualité (CQ) ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i>	10308992	574893060 (4230601/4230602)	03-12-2019	01-11-2020
		970090231 (4202311/4202312)	02-03-2020	23-01-2021

Motif de la présente lettre de sécurité

L'objet de la présente lettre de sécurité est de vous informer d'un problème rencontré avec les produits répertoriés dans le tableau 1 ci-dessus et de vous indiquer les actions à mettre en œuvre par votre laboratoire.

Siemens Healthcare Diagnostics a confirmé un biais positif moyen de 50,5 % (ADVIA Centaur XP/XPT) et de 22,2 % (ADVIA Centaur CP) avec les lots actuels de produits listés dans le tableau 1 par rapport à l'étalon interne de Siemens Healthineers.

Ce biais est proportionnel sur tout l'intervalle de mesure du test. Siemens Healthineers a également confirmé que la limite supérieure de la normale (LSN), telle que spécifiée dans les instructions d'utilisation, n'était plus atteinte. Les données présentées à partir des figures 1 et 2 (Informations complémentaires), montrent que les résultats du test ADVIA Centaur CP H2n sont inférieurs, d'environ 15%, par rapport aux résultats générés par le test ADVIA Centaur XP/XPT H2n. Pour plus d'informations sur le biais observé, reportez-vous au paragraphe Informations complémentaires ci-après.

L'alignement sur l'étalon interne et l'alignement entre ADVIA Centaur CP et ADVIA Centaur XP/XPT ont été rétablis avec les lots de trousse de réactifs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140 ou supérieurs, lors de la calibration avec des lots de calibrateurs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 54 ou supérieurs (disponible en août 2020). À l'avenir, cet alignement sera préservé grâce aux améliorations apportées au système de contrôle.

Les clients observeront un biais négatif lors du passage des lots de réactifs et calibrateurs ADVIA Centaur H2n actuels aux nouveaux. Pour plus d'informations sur le biais attendu, reportez-vous au paragraphe Informations complémentaires ci-après.

Les lots de tests ADVIA Centaur H2n et matériels associés ne sont pas « spécifiques ». Il faut toutefois utiliser impérativement les combinaisons de lots spécifiées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Combinaisons de lots obligatoires

Produit	Combinaisons de lots actuelles	Nouvelles combinaisons de lots
Trousse de 50 tests ADVIA Centaur H2n (dont le n° de lot se termine par)	138	140 ou supérieurs
Calibrateur ADVIA Centaur H2n (2 cartouches) (dont le n° de lot se termine par)	48 et 49	54 ou supérieurs
Lots de contrôle qualité (CQ) ADVIA Centaur H2n	4230601/4230602 et 4202311/4202312	4202011/4202012 et futurs lots

L'origine du problème est en cours d'investigation par Siemens Healthineers.

Risque pour la santé

Le problème décrit entraîne un biais positif proportionnel sur l'ensemble de l'intervalle de mesure analytique. Des dosages faussement élevés en H2n peuvent conduire à des examens complémentaires bien tolérés cliniquement. Après investigations de Siemens Healthineers, illustrés dans le tableau 3 (Informations complémentaires), le faible taux d'augmentation du biais entre les différents lots de réactifs n'a pas d'incidence sur les décisions et le suivi thérapeutiques, puisque les résultats des tests ne sont pas utilisés de façon isolée, mais recoupés avec le tableau clinique global et les antécédents des patientes, ainsi qu'avec d'autres résultats, notamment d'imagerie. Siemens Healthineers ne recommande pas de revoir les précédents résultats patients. Néanmoins, il est laissé à l'appréciation du laboratoire la revue des résultats précédemment générés.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs

- Veuillez revoir le contenu de la présente lettre avec la Direction médicale de votre établissement et avertir les praticiens qui auraient pu inclure ce test dans la stratégie thérapeutique de suivi de leurs patients.
- Dans l'attente de la réception des produits de remplacement, votre laboratoire peut continuer à utiliser les lots de produits ADVIA Centaur H2n répertoriés dans le tableau 1. Pour plus d'informations sur le biais du test ADVIA Centaur H2n, reportez-vous au Tableau 3, Figure 1 et Figure 2.
- Si vous utilisez actuellement des lots de trousse de tests et de calibrateurs ADVIA Centaur H2n répertoriés dans le tableau 1 et les CQ associés, passez en revue le stock de votre laboratoire et commandez des lots de remplacement en complétant le formulaire de vérification de l'efficacité des mesures correctives joint à la présente lettre.
- À réception des lots de remplacement mentionnés dans la colonne Nouvelles combinaisons de lots du tableau 2, cessez d'utiliser et détruisez les produits listés dans la colonne Combinaisons de lots actuelles du tableau 2. Reportez-vous aux Figures 3 à 8 pour connaître les résultats attendus avec les lots de remplacement.
- Dans le cadre de notre système d'Assurance Qualité, nous vous demandons de nous retourner impérativement le formulaire de vérification de l'efficacité des mesures correctives joint à la présente lettre complété et signé, par fax au 01 85 57 00 25 ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com, sous 8 jours. Ce document peut nous être demandé en cas d'inspection des autorités françaises, européennes ou américaines.

Nous vous recommandons de conserver ce courrier dans vos archives et vous demandons de bien vouloir transmettre la notification à toutes les personnes à qui vous auriez pu remettre ce produit.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a été informée de cette communication.

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour la gêne occasionnée. Pour toute question, merci de contacter votre centre de support client Siemens Healthineers au 0811 700 714 ou l'ingénieur d'assistance technique Siemens Healthineers de votre région.

Veillez agréer, Cher Client, l'expression de nos sincères salutations.

Dominique PERRIN
Spécialiste Produits

Fanny HACHE
Responsable Affaires Réglementaires

ADVIA Centaur est une marque déposée de Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.

Informations complémentaires

Remarque : les données et graphiques ci-dessous faisant référence aux lots de calibrateurs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 49 sont représentatifs des performances observées associés aux lots de calibrateurs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 48 et 49.

Performances des combinaisons de lots actuelles par rapport à l'étalon interne

Ces performances ont été évaluées à l'aide de 46 échantillons de sérum couvrant l'intervalle de mesure du test (0,5 – 350 ng/ml). Le tableau 3 récapitule les biais observés lors de la comparaison des lots de trousse de réactifs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 138 associés avec les lots de calibrateurs H2n dont le numéro se termine par 49, avec l'étalon interne.

Tableau 3 : Biais du lot de réactif ADVIA Centaur XP/XPT et ADVIA Centaur CP H2n n° 138 par rapport à l'étalon interne

Dosage en H2n	ADVIA Centaur XP/XPT		ADVIA Centaur CP	
	Biais moyen	Plage de biais	Biais moyen	Plage de biais
<15,0 ng/ml	59,2 %	49,4 % à 91,7 %	27,2 %	17,3 % à 63,7 %
Entre 15,0 ng/ml et 50,0 ng/ml	46,3 %	45,5 % à 49,4 %	16,9 %	16,3 % à 18,1 %
>50,0 ng/ml	47,0 %	45,5 % à 48,9 %	22,8 %	18,2 % à 28,7 %
Biais global sur tout l'intervalle de mesure du test	50,5 %		22,2 %	

Au cours de son investigation, Siemens Healthineers a également passé en revue les performances historiques du test H2n et a déterminé le biais actuel par rapport à l'étalon interne développé progressivement au fil des lots (~4 %/an (~2 lots/an)).

Limite supérieure de la normale des combinaisons de lots actuelles

Des tests ont été réalisés conformément au document EP28-A3c, « Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory », du CLSI (Clinical & Laboratory Standard Institute), sur 132 échantillons de patientes (pré-ménopausées et post-ménopausées, sans antécédents de cancer) afin d'évaluer la limite supérieure de la normale (LSN) spécifiée dans les instructions d'utilisation (15,2 ng/ml, définie comme le 95e percentile des résultats observés). Les résultats du tableau 4 démontrent que l'intervalle de référence n'était pas atteint avec les lots de réactifs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 138 associés aux lots de calibrateurs ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 49.

Tableau 4 : Evaluation de la Limite Supérieure de la Normale (LSN)

Lot de réactif dont le numéro se termine par 138 (lot actuel)	
ADVIA Centaur XP/XPT % <15,2 ng/mL (n < 15,2 ng/mL)	30 % (39)
ADVIA Centaur CP % <15,2 ng/mL (n < 15,2 ng/mL)	83 % (110)

Biais des combinaisons de lots actuelles entre ADVIA Centaur CP et ADVIA Centaur XP/XPT

Remarque : les données et graphiques ci-dessous faisant référence aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT sont représentatifs des performances observées sur les systèmes ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur XPT.

Les études de comparaison de méthodes portaient sur n=100 échantillons analysés sur l'intervalle de mesure du test (0,5 – 350 ng/ml) afin d'évaluer les performances d'un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 138 associés à un lot de calibrateur ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 49 par rapport à ADVIA Centaur CP H2n / ADVIA Centaur XP/XPT en utilisant les analyses des moindres carrés ordinaires et de Passing-Bablok.

Figure 1. Récupération du test ADVIA Centaur CP H2n / ADVIA Centaur XP/XPT – Graphique

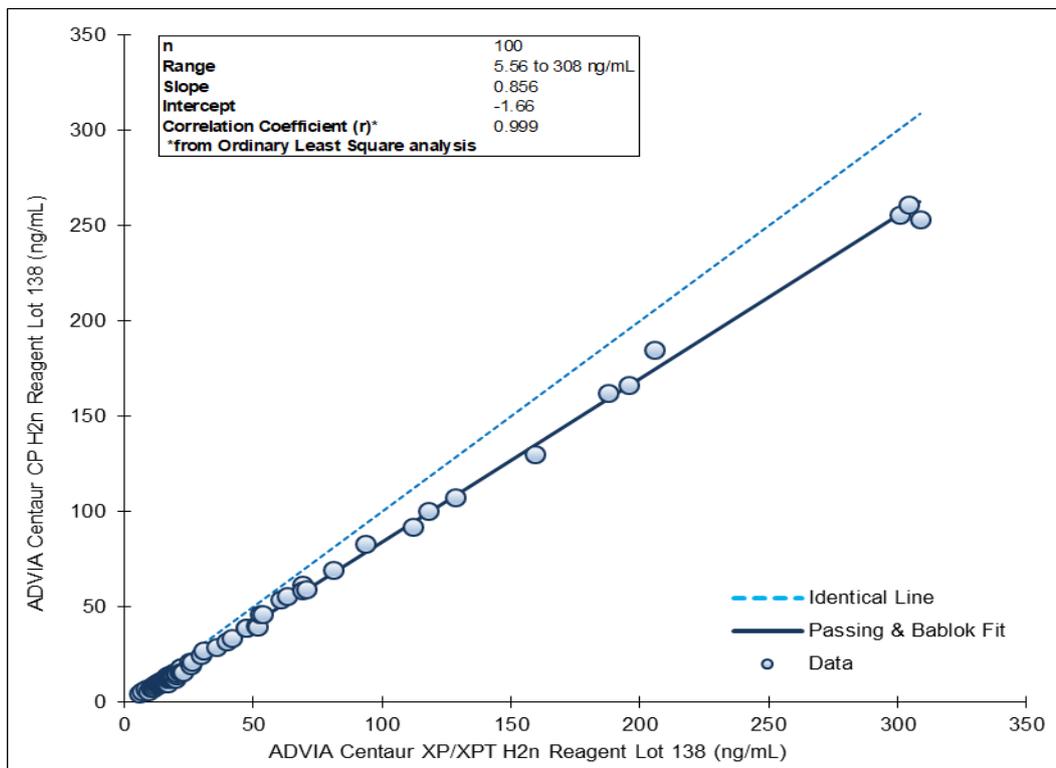
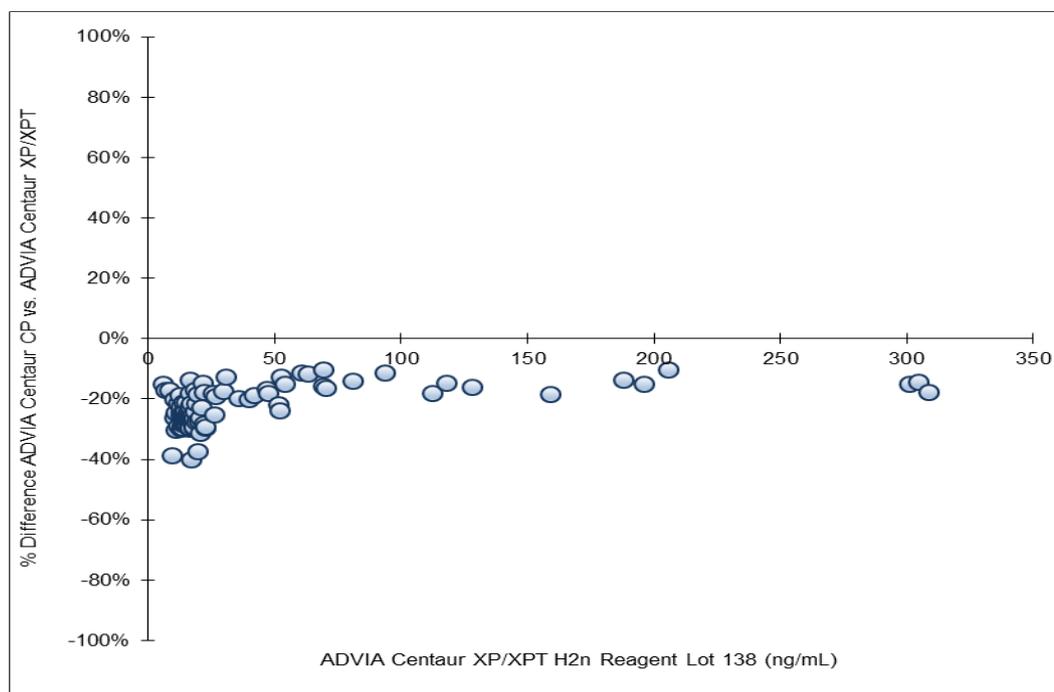


Figure 2. Récupération du test ADVIA Centaur CP H2n / ADVIA Centaur XP/XPT – Diagramme de différence en %



Récupération avec les nouvelles combinaisons de lots

L'intervalle de référence stipulé dans les instructions d'utilisation a été rétabli, et le biais a été éliminé sur tout l'intervalle de mesure du test. En outre, les cibles du matériel pour courbe maîtresse et des contrôles Siemens Healthineers du commerce ont été redéfinies sur la base des nouvelles combinaisons de lots du tableau 2 afin de garantir des performances acceptables. Les revendications de performances des instructions d'utilisation ont été vérifiées, notamment l'alignement des résultats du test ADVIA Centaur CP H2n par rapport aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT et à la limite supérieure de la normale.

Comparaison Nouvelles combinaisons de lots / Combinaisons de lots actuelles

Après avoir ré-aligné les combinaisons de lots (tableau 2) sur l'étalon interne comme stipulé dans les instructions d'utilisation, Siemens Healthineers a procédé à des tests internes pour évaluer les performances d'un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140 (nouveau lot) par rapport à un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 138 (lot actuel). Siemens Healthineers a finalisé les études de comparaisons de méthodes en s'appuyant sur les mêmes échantillons de comparaison de méthodes et le même format d'étude que ceux mentionnés ci-avant pour les Figures 1 et 2 afin d'évaluer les performances d'un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140 (nouveau lot) associé à un lot de calibrateur ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 54 (nouveau lot) par rapport à celles d'un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 138 (lot actuel) associé à un lot de calibrateur ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 49 (lot actuel).

Les Figures 3 et 6 illustrent les biais négatifs d'environ 43 % (ADVIA Centaur XP/XPT et 29% (ADVIA Centaur CP) attendu lors de la transition vers les nouveaux lots de réactifs et de calibrateurs. Les données montrent que le tests ADVIA Centaur CP H2n nécessite des corrections complémentaires afin de terminer l'alignement avec l'étalon interne et le système ADVIA Centaur XP/XPT.

Figure 3. Lot de réactif ADVIA Centaur XP H2n n° 140 (nouveau lot) / lot de réactif n° 138 (lot actuel) – graphique

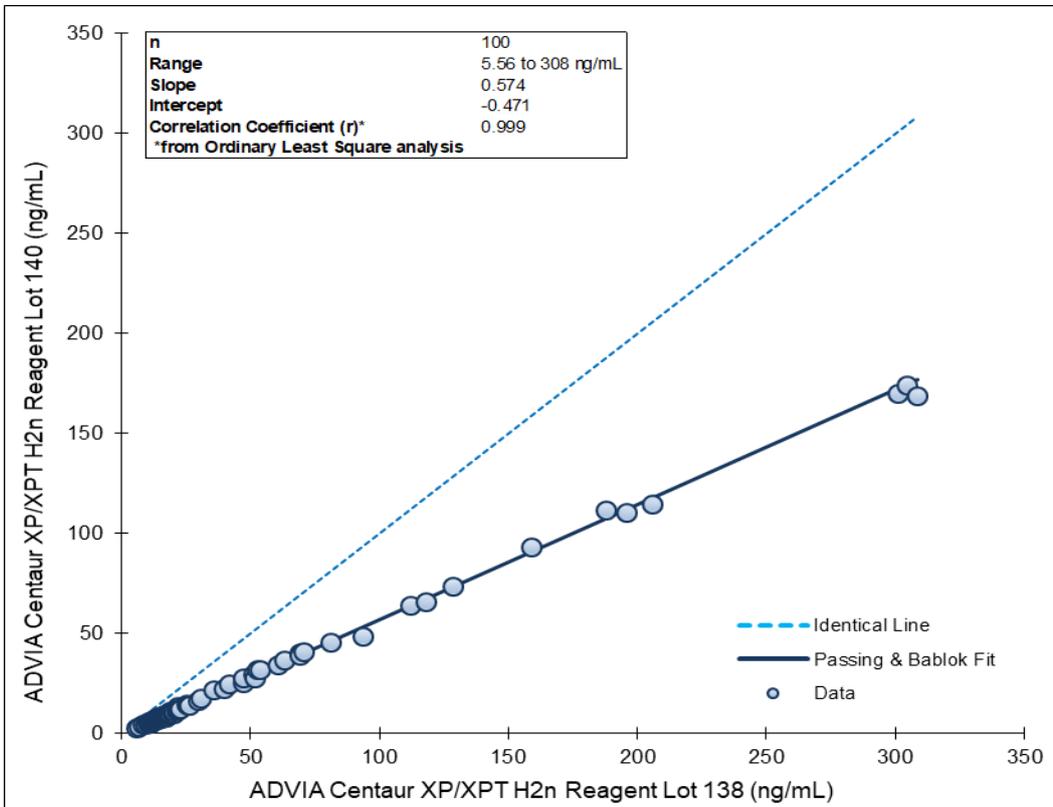


Figure 4. Lot de réactif ADVIA Centaur XP H2n n° 140 (nouveau lot) / lot de réactif n° 138 (lot actuel) – Diagramme de différence en %

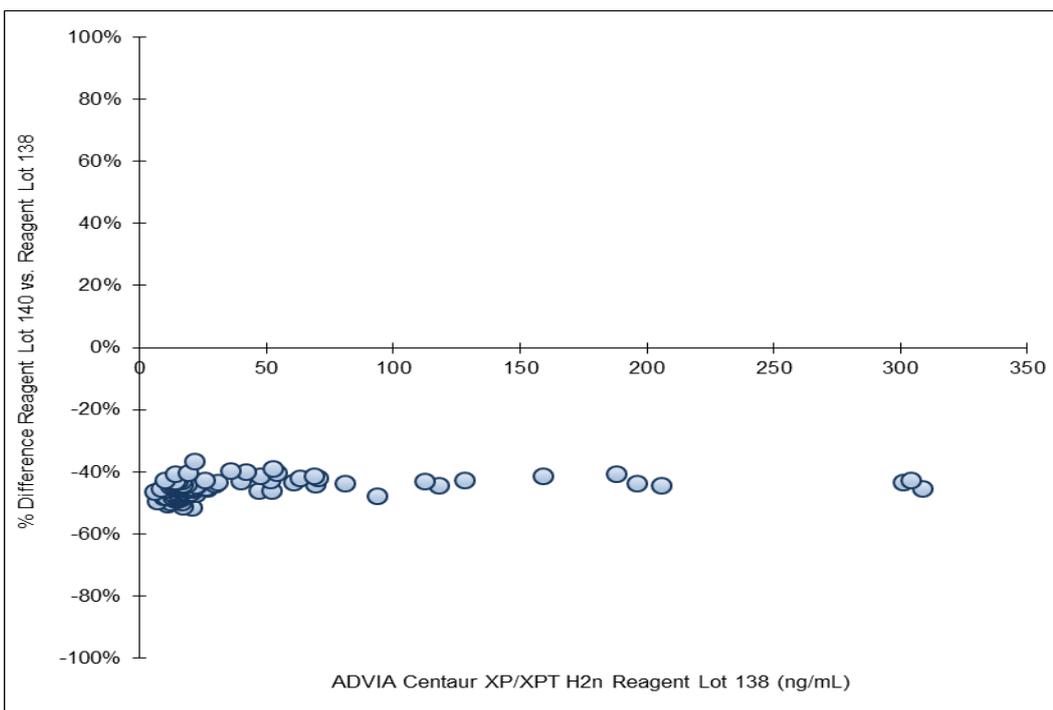


Figure 5. Lot de réactif ADVIA Centaur CP H2n n° 140 (nouveau lot) / lot de réactif n° 138 (lot actuel) – graphique

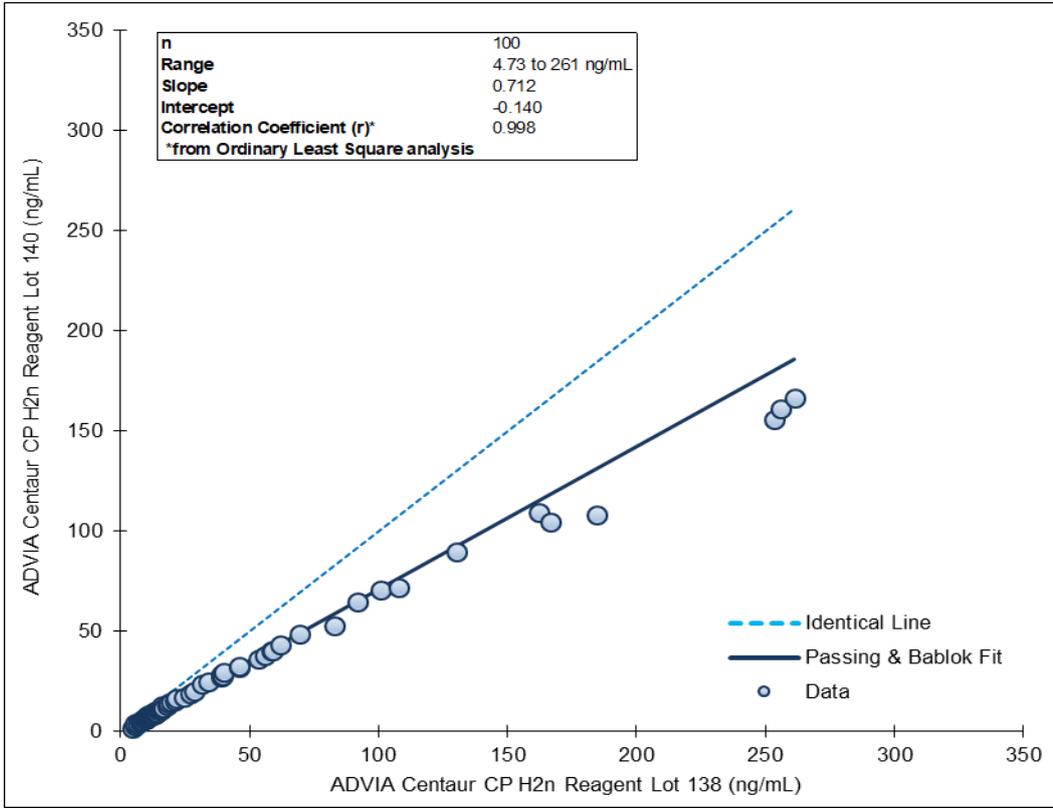
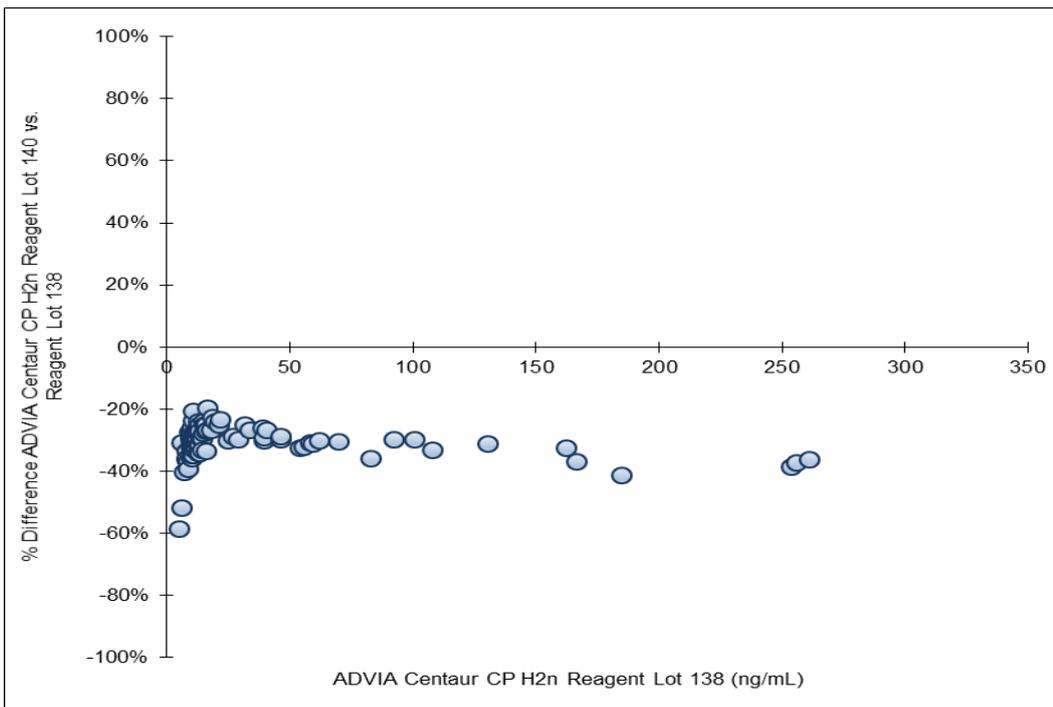


Figure 6. Lot de réactif ADVIA Centaur CP H2n n° 140 (nouveau lot) / lot de réactif n° 138 (lot actuel) – Diagramme de différence en %



Limite supérieure de la normale des nouvelles combinaisons de lots

Le même protocole de test a été appliqué aux échantillons de patientes mentionnés ci-avant avec un lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140 (nouveau lot). Les résultats du tableau 5 montrent que la limite supérieure de la normale a été restauré avec le lot de trousse de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140.

Tableau 5. Vérification de la Limite supérieure de la normale (LSN)

Lot de réactif se terminant par 140 (nouveaux lots)	
ADVIA Centaur XP % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	98% (129)
ADVIA Centaur CP % <15,2 ng/ml (n < 15,2 ng/ml)	98% (129)

Biais des nouvelles combinaisons de lots sur les systèmes ADVIA Centaur CP et ADVIA Centaur XP/XPT.

L'évaluation de la récupération des résultats du test ADVIA Centaur CP H2n par rapport aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT s'est appuyée sur les mêmes échantillons de comparaison de méthodes et le même format d'étude que ceux mentionnés ci-avant pour les Figures 1 et 6, avec un lot de réactif ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 140 associés à un lot de calibrateur ADVIA Centaur H2n dont le numéro se termine par 54.

Les Figures 7 et 8 montrent le maintien de l'alignement des résultats du dosage en H2n entre les systèmes ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur XPT.

Figure 7. Récupération du test ADVIA Centaur CP H2n / ADVIA Centaur XP/XPT - graphique

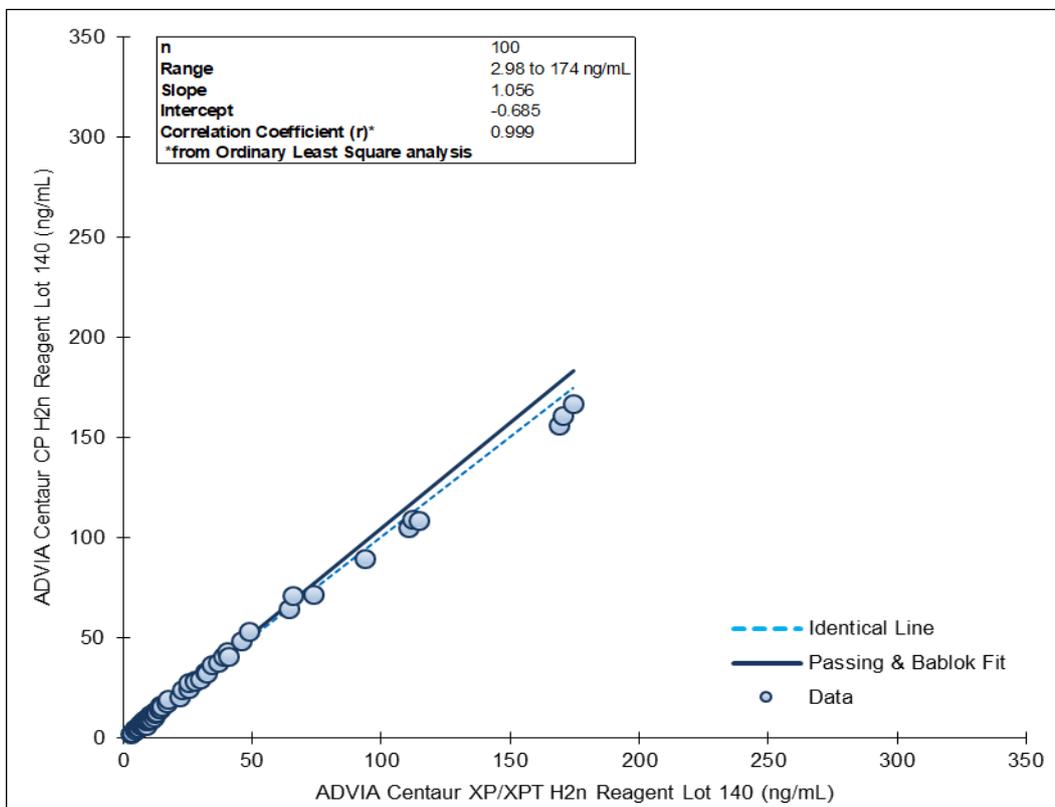
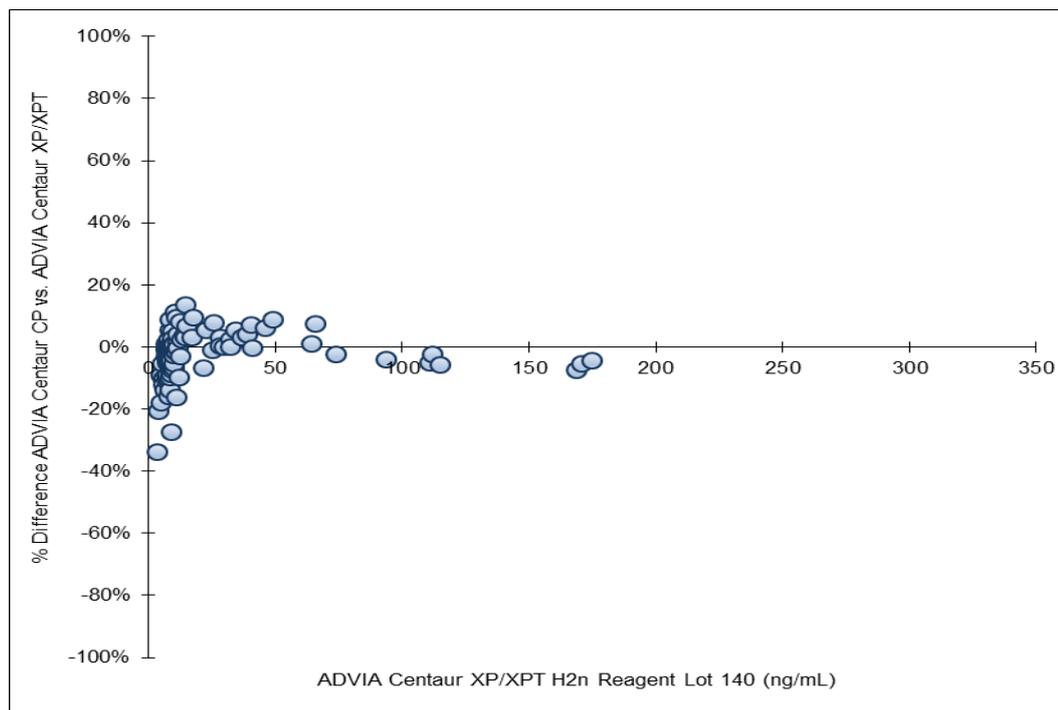


Figure 8. Récupération du test DVIA Centaur CP / ADVIA Centaur XP/XPT – Diagramme des différences en %



**Accusé de réception Client
à retourner sous 8 jours
A partir de la date du :**

Ce document peut nous être demandé en cas d'inspection des autorités françaises, européennes ou américaines

Code Client :

N° incr. :

Etablissement :

Ville :

ACCUSE DE RECEPTON
de la Lettre De Sécurité FSCA AIMC 20-05 / AIMC 20-05.A-2.OUS
ADVIA Centaur® XP – ADVIA Centaur® XPT – ADVIA Centaur® CP
Biais positif du test ADVIA Centaur HER-2/*neu* (H2n) par rapport à l'étalon interne

J'atteste avoir pris connaissance de l'information ci-dessus référencée et mis en œuvre les actions correctives.

J'atteste avoir procédé à la destruction du ou des lots de cartouches de réactif ci-dessous et je souhaite leur remplacement par un nouveau lot.

Produit	Code SMN (Siemens Material Number)	N° de Lot	Nombre de coffrets détruits (*)	Nombre de coffrets à remplacer
ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> (Trousse de 50 tests)	10308994	N° de lot se terminant par 138		
Calibrateur ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i> (2 cartouches)	10308993	N° de lot se terminant par 48 et 49		
Contrôle qualité (CQ) ADVIA Centaur HER-2/ <i>neu</i>	10308992	4230601/4230602 4202311/4202312		

(*) En l'absence d'information de votre part, nous considérons que vous n'avez plus ce(s) lot(s) en stock.

Nom du signataire :

Qualité :

Date

Signature

Cachet de l'établissement

Coupon complété à retourner par fax au 01 85 57 00 25
Ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com
Service Affaires Réglementaires / Qualité - Siemens Healthcare

Nom Audrey GENOUD
 Département Marketing
 Telephone 0811 700 716
 Fax +33 (0)1 85 57 00 12
 Référence FSCA AIMC 20-05 / AIMC 20-05.A-1.OUS
 Date 16 Septembre 2020

LETTRE DE SÉCURITÉ
FSCA AIMC 20-05/AIMC 20-05.A-1.OUS
Atellica® Solution
Biais positif du test Atellica IM HER-2/neu (H2n) par rapport à l'étalon interne

Cher Client,

Notre traçabilité indique que vous pourriez avoir reçu le(s) produit(s) suivant(s) :

Tableau 1 : Produits Atellica® IM concernés

Nom du produit	Code SMN (Siemens Material Number)	N° de lot de la trousse	Date de 1 ^{re} distribution (JJ-MM-AAAA)	Date de péremption (JJ-MM-AAAA)
Atellica IM HER-2/neu (Trousse de 50 tests)	10995591	98034139 32478139	30-03-2020 29-05-2020	30-01-2021
Calibrateur Atellica IM HER-2/neu (2 cartouches)	10995592	22695A49	19-05-2020	11-12-2020
Contrôle qualité (CQ) Atellica IM HER-2/neu	10995594	877003050 (4230501/4230502)	14-03-2020	31-10-2020

Motif de la présente lettre de sécurité

L'objet de la présente lettre de sécurité est de vous informer d'un problème rencontré avec les produits répertoriés dans le tableau 1 ci-dessus et de vous indiquer les actions à mettre en œuvre au sein de votre laboratoire.

Siemens Healthcare Diagnostics a confirmé un biais positif moyen de 49,5 % avec les lots actuels de produits listés dans le tableau 1 par rapport à l'étalon interne de Siemens Healthineers. Ce biais est proportionnel sur tout l'intervalle de mesure du test. Siemens Healthineers a également confirmé que la limite supérieure de la normale (LSN), telle que spécifiée dans les instructions d'utilisation, n'était plus atteinte. Pour plus d'informations sur le biais observé, reportez-vous au paragraphe Informations complémentaires ci-après.

L'alignement sur l'étalon interne a été rétabli avec les lots de trousse de réactifs Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 ou supérieurs, lors de la calibration avec des lots de calibrateurs Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 54 ou supérieurs (disponible en août 2020). À l'avenir, cet alignement sera préservé grâce aux améliorations apportées au système de contrôle.

Les clients observeront un biais négatif lors du passage des lots de réactifs et calibrateurs Atellica IM H2n actuels aux nouveaux. Pour plus d'informations sur le biais attendu, reportez-vous au paragraphe Informations complémentaires ci-après.

Les lots de tests Atellica IM H2n et matériels associés ne sont pas « spécifiques ». Il faut toutefois utiliser impérativement les combinaisons de lots spécifiées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Combinaisons de lots obligatoires

Produit	Combinaisons de lots actuelles	Nouvelles combinaisons de lots
Trousse de 50 tests Atellica IM H2n (dont le n° de lot se termine par)	139	141 ou supérieurs
Calibrateur Atellica IM H2n (2 cartouches) (dont le n° de lot se termine par)	49	54 ou supérieurs
Lots de contrôle qualité (CQ) Atellica IM H2n	4230501/4230502	4202111/4202112 et futurs lots

L'origine du problème est en cours d'investigation par Siemens Healthineers.

Risque pour la santé

Le problème décrit entraîne un biais positif proportionnel sur l'ensemble de l'intervalle de mesure analytique. Des dosages faussement élevés en H2n peuvent conduire à des examens complémentaires bien tolérés cliniquement. Après investigations de Siemens Healthineers, illustrés dans le tableau 3 (Informations complémentaires), le faible taux d'augmentation du biais entre les différents lots de réactifs n'a pas d'incidence sur les décisions et le suivi thérapeutiques, puisque les résultats des tests ne sont pas utilisés de façon isolée, mais recoupés avec le tableau clinique global et les antécédents des patientes, ainsi qu'avec d'autres résultats, notamment d'imagerie. Siemens Healthineers ne recommande pas de revoir les résultats précédemment générés. Néanmoins, il est laissé à l'appréciation du laboratoire la revue des résultats précédemment générés.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs

- Veuillez revoir le contenu de la présente lettre avec la Direction médicale de votre établissement et avertir les praticiens qui auraient pu inclure ce test dans la stratégie thérapeutique de suivi de leurs patients.
- Dans l'attente de la réception des produits de remplacement, votre laboratoire peut continuer à utiliser les lots de produits Atellica IM H2n répertoriés dans le tableau 1. Pour plus d'informations sur le biais du test Atellica IM H2n, reportez-vous au tableau 3.

- Si vous utilisez actuellement des lots de trousse de tests et de calibrateurs Atellica IM H2n répertoriés dans le tableau 1 et les CQ associés, passez en revue le stock de votre laboratoire et commandez des lots de remplacement en complétant le formulaire de vérification de l'efficacité des mesures correctives joint à la présente lettre.
- À réception des lots de remplacement mentionnés dans la colonne Nouvelles combinaisons de lots du tableau 2, cessez d'utiliser et détruisez les produits listés dans la colonne Combinaisons de lots actuelles du tableau 2. Reportez-vous aux Figures 1 à 4 pour connaître les résultats attendus avec les lots de remplacement.
- Dans le cadre de notre système d'Assurance Qualité, nous vous demandons de nous retourner impérativement le formulaire de vérification de l'efficacité des mesures correctives joint à la présente lettre complété et signé, par fax au 01 85 57 00 25 ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com, sous 8 jours. Ce document peut nous être demandé en cas d'inspection des autorités françaises, européennes ou américaines.

Nous vous recommandons de conserver ce courrier dans vos archives et vous demandons de bien vouloir transmettre la notification à toutes les personnes à qui vous auriez pu remettre ce produit.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a été informée de cette communication.

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour la gêne occasionnée. Pour toute question, merci de contacter votre centre de support client Siemens Healthineers au 0811 700 716 ou l'ingénieur d'assistance technique Siemens Healthineers de votre région.

Veillez agréer, Cher Client, l'expression de nos sincères salutations.

Audrey GENOUD
Chef de Produits Atellica Solution

Fanny HACHE
Responsable Affaires Réglementaires

Atellica est une marque déposée de Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.

Informations complémentaires

Performances des combinaisons de lots actuelles par rapport à l'étalon interne

Ces performances ont été évaluées à l'aide de 46 échantillons de sérum couvrant l'intervalle de mesure du test (0,5 – 350 ng/ml). Le tableau 3 récapitule les biais observés lors de la comparaison des lots de trousse de réactifs Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 139 associés avec les lots de calibrateurs H2n dont le numéro se termine par 49 avec l'étalon interne.

Tableau 3 : Biais du lot de réactif Atellica IM H2n n° 139 par rapport à l'étalon interne

Dosage en H2n	Atellica IM	
	Biais moyen	Plage de biais
<15,0 ng/ml	54,2 %	49,6 % à 68,5 %
Entre 15,0 ng/ml et 50,0 ng/ml	47,7 %	47,2 % à 49,3 %
>50,0 ng/ml	47,5 %	47,2 % à 47,8 %
Biais global sur tout l'intervalle de mesure du test	49,5 %	

Au cours de son investigation, Siemens Healthineers a également passé en revue les performances historiques du test H2n et a déterminé le biais actuel par rapport à l'étalon interne développé progressivement au fil des lots (~4 %/an (~2 lots/an)).

Limite supérieure de la normale des combinaisons de lots actuelles

Des tests ont été réalisés conformément au document EP28-A3c, « Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory », du CLSI (Clinical & Laboratory Standard Institute), sur 132 échantillons de patientes (pré-ménopausées et post-ménopausées, sans antécédents de cancer) afin d'évaluer la limite supérieure de la normale (LSN) spécifiée dans les instructions d'utilisation (15,2 ng/ml, définie comme le 95^e percentile des résultats observés). Résultats : 53 échantillons sur 132 ou 40 % des femmes apparemment en bonne santé présentaient des valeurs inférieures à 15,2 ng/ml, démontrant que l'intervalle de référence n'était pas atteint avec les lots de réactifs Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 139 associés aux lots de calibrateurs Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 49.

Récupération avec les nouvelles combinaisons de lots

L'intervalle de référence stipulé dans les instructions d'utilisation a été rétabli, et le biais a été éliminé sur tout l'intervalle de mesure du test. En outre, les cibles du matériel pour courbe maîtresse et des contrôles Siemens Healthineers du commerce ont été redéfinies sur la base des nouvelles combinaisons de lots du tableau 2 afin de garantir des performances acceptables. Les revendications de performances des instructions d'utilisation ont été vérifiées, notamment l'alignement des résultats du test Atellica IM H2n par rapport aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT et à la limite supérieure de la normale.

Comparaison Nouvelles combinaisons de lots / Combinaisons de lots actuelles

Après avoir ré-aligné les combinaisons de lots (tableau 2) sur l'étalon interne comme stipulé dans les instructions d'utilisation, Siemens Healthineers a procédé à des tests internes pour évaluer les performances d'un lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 (nouveau lot) par rapport à un lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 139 (lot actuel). Les études de comparaison de méthodes portaient sur n=100 échantillons analysés sur l'intervalle de mesure du test (0,5 – 350 ng/ml) afin d'évaluer les performances d'un lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 (nouveau lot) associé à un lot de calibrateur Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 54 (nouveau lot) par rapport à celles d'un lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 139 (lot actuel) associé à un lot de calibrateur Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 49 (lot actuel).

Les Figures 1 et 2 illustrent le biais négatif d'environ 42 % attendu lors de la transition vers les nouveaux lots de réactifs et de calibrateurs.

Figure 1. Lot de réactif Atellica IM H2n n° 141 (nouveau lot) / lot de réactif n° 139 (lot actuel) – Graphique

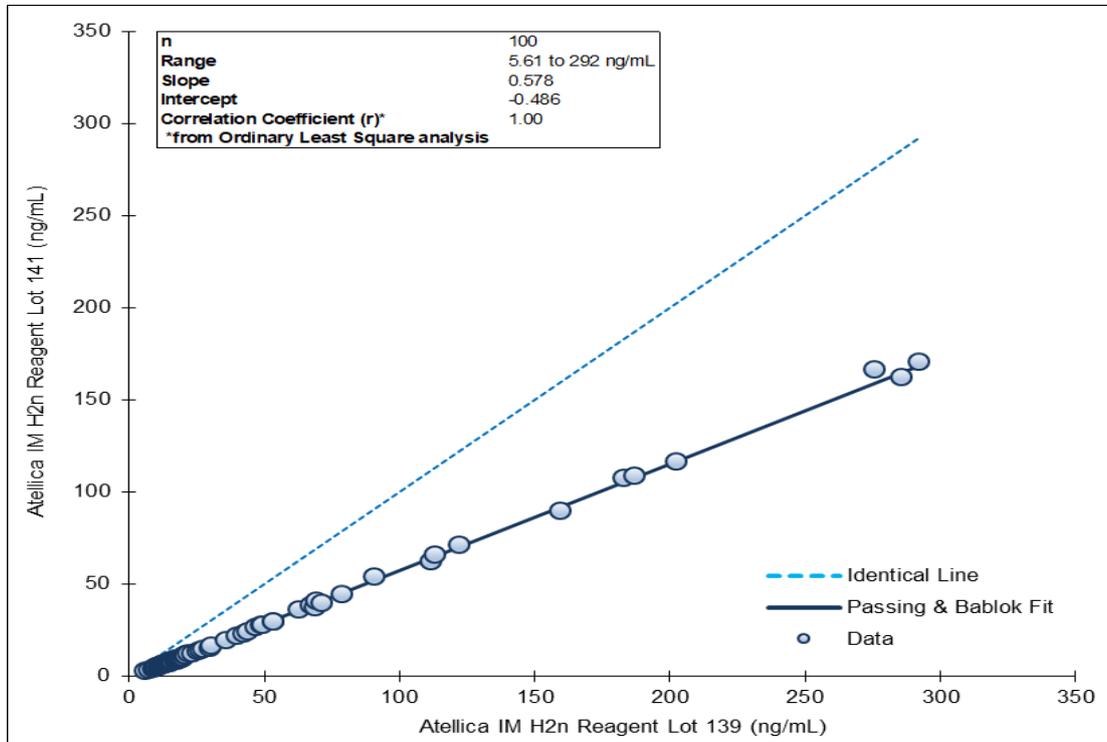
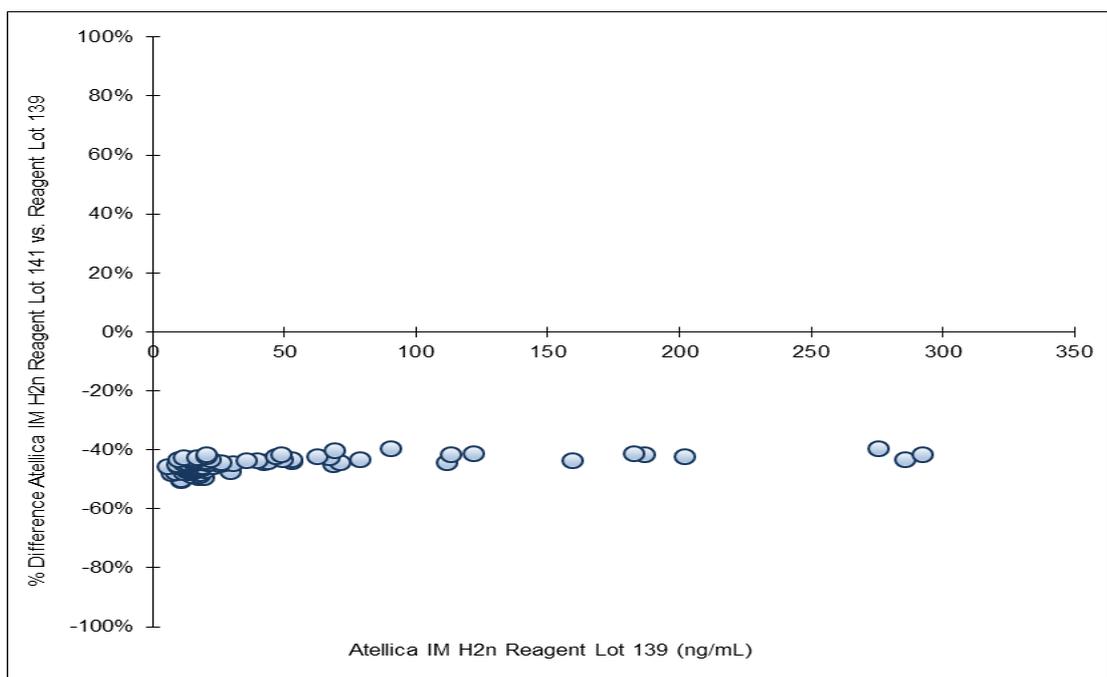


Figure 2. Lot de réactif Atellica IM H2n n° 141 (nouveau lot) / lot de réactif n° 139 (lot actuel) – Diagramme de différence en %



Limite supérieure de la normale des nouvelles combinaisons de lots

Le même protocole de test a été appliqué aux échantillons de patientes mentionnés ci-avant avec un lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 (nouveau lot). Les résultats montrent une récupération de la limite supérieure de la normale avec le lot de trousse de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 (130 échantillons sur 132 ou 98 % des femmes apparemment en bonne santé présentaient des valeurs inférieures à 15,2 ng/ml).

Comparaison du biais des nouvelles combinaisons de lots sur les systèmes Atellica IM et ADVIA Centaur XP/XPT

Remarque : les données et graphiques ci-dessous faisant référence aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT sont représentatifs des performances observées sur les systèmes ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur XPT.

L'évaluation de la récupération des résultats du test Atellica IM H2n par rapport aux systèmes ADVIA Centaur XP/XPT s'est appuyée sur les mêmes échantillons de comparaison de méthodes et le même format d'étude que ceux mentionnés ci-avant pour les Figures 1 et 2, avec un lot de réactif Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 141 et un lot de calibrateur Atellica IM H2n dont le numéro se termine par 54.

Les Figures 3 et 4 montrent le maintien de l'alignement des résultats du dosage en H2n entre l'analyseur Atellica IM et les systèmes ADVIA Centaur XP/ADVIA Centaur XPT.

Figure 3. Récupération du test Atellica IM H2n / ADVIA Centaur XP/XPT – Graphique

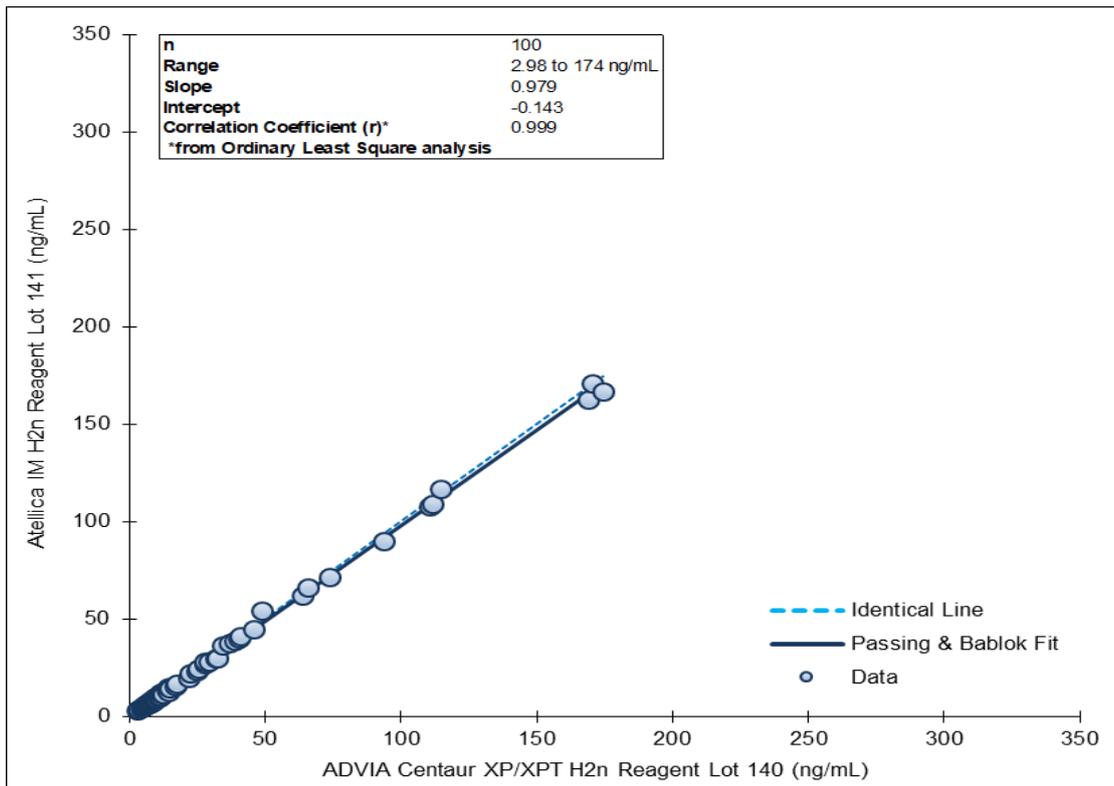
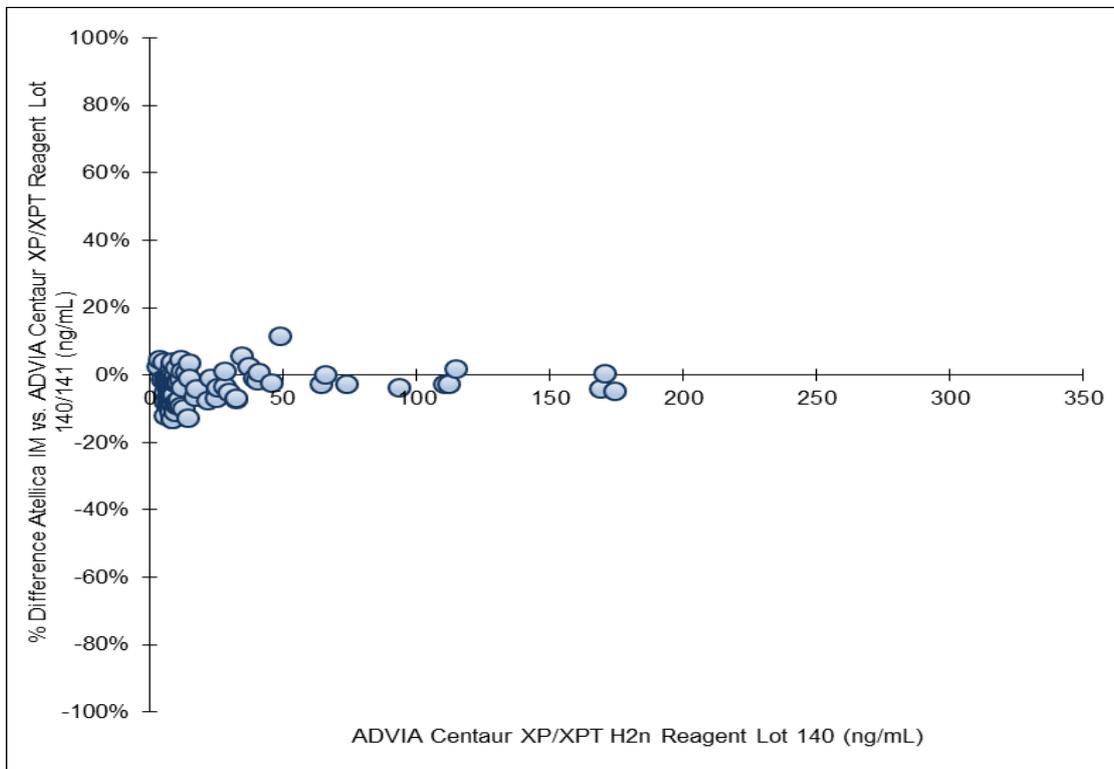


Figure 4. Récupération du test Atellica IM H2n / ADVIA Centaur XP/XPT – Diagramme de différence en %



**Accusé de réception Client
à retourner sous 8 jours
A partir de la date du :**

Ce document peut nous être demandé en cas d'inspection des autorités françaises, européennes ou américaines

Code Client :

N° incr. :

Etablissement :

Ville :

**ACCUSE DE RECEPION
de la Lettre De Sécurité FSCA AIMC 20-05 / AIMC 20-05.A-1.OUS
Atellica® Solution
Biais positif du test Atellica IM HER-2/*neu* (H2n) par rapport à l'étalon interne**

J'atteste avoir pris connaissance de l'information ci-dessus référencée et mis en œuvre les actions correctives.

J'atteste avoir procédé à la destruction du ou des lots de cartouches de réactif ci-dessous et je souhaite leur remplacement par un nouveau lot.

Produit	Code SMN (Siemens Material Number)	N° de Lot	Nombre de coffrets détruits (*)	Nombre de coffrets à remplacer
Atellica IM HER-2/ <i>neu</i> (Trousse de 50 tests)	10995591	N° de lot se terminant par 139		
Calibrateur Atellica IM HER-2/ <i>neu</i> (2 cartouches)	10995592	N° de lot se terminant par 49		
Contrôle qualité (CQ) Atellica IM HER-2/ <i>neu</i>	10995594	4230501 / 4230502		

(*) En l'absence d'information de votre part, nous considérons que vous n'avez plus ce(s) lot(s) en stock.

Nom du signataire :

Qualité :

Date

Signature

Cachet de l'établissement

**Coupon complété à retourner par fax au 01 85 57 00 25
Ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com
Service Affaires Réglementaires / Qualité - Siemens Healthcare**