

A l'attention des Responsables de Laboratoire, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance,

ACTION CORRECTIVE URGENTE

Contamination par des cellules sur le CellTracks® AutoPrep® System, Code Produit 9541

Réf. CG/CL10-271 _ EU /10VER54

Issy, le xx/10/2010

Madame, Monsieur, Cher(e) client(e),

Nous souhaitons à travers ce courrier vous communiquer les informations suivantes qui font suite à une précédente notification qui a été communiquée en mai 2010 (réf. : CL10-156_ EU/10VER27) relative à la contamination par des cellules pouvant être observée lors de l'utilisation du CellTracks® AutoPrep® System.

Au moment de cette communication Veridex,LLC avait pu déterminer que la contamination par un échantillon contenant un grand nombre de Cellules Circulantes Tumorales (CTC) (5000 ou plus de CTC dans 7,5 ml de sang) peut affecter, sur le CellTracks® AutoPrep® System, des échantillons traités, à la suite de cet échantillon. La contamination n'est pas limitée à l'échantillon suivant immédiatement celui contenant un grand nombre de cellules circulantes contrairement à ce qui est mentionné au niveau de la Fiche Technique du produit.

Des investigations complémentaires ont montré qu'une contamination par un échantillon contenant un nombre de Cellules Circulantes Tumorales (CTC) de 1000 ou plus de CTC dans 7,5 ml de sang peut affecter les échantillons traités à la suite de celui-ci, incluant les échantillons de la série suivante, sur le CELLTRACKS® AUTOPREP® System. Si la contamination des échantillons suivants se produit, le nombre de CTC compté peut être surestimé par rapport au nombre de CTC réel. **Il est important de noter que la contamination peut intervenir avec un échantillon contenant moins de 1000 CTC dans 7,5 ml de sang mais la fréquence est extrêmement faible. Merci de bien vouloir vous référer aux données de la question 1 de la section Questions / Réponses.**

En se basant sur les résultats de nos investigations, nous vous demandons désormais de bien vouloir suivre les recommandations figurant ci-après.

Merci de bien vouloir procéder comme suit ...

- Si vous êtes en présence d'un échantillon contenant un nombre de 1000 CTC ou plus les mesures suivantes s'appliquent à tous les échantillons suivants. (Merci de bien vouloir vous référer, pour plus de précisions, aux questions 5, 6, 7 et 8 de la section Questions / Réponses)

<p>Pour les échantillons dans le cadre du cancer du sein métastatique (MBC) ou du cancer de la prostate Métastatique (MPC):</p>	<p>Pour les échantillons dans le cadre du cancer colorectal métastatique (MCRC) :</p>
<p><u>Résultat en CTC égal ou supérieur à 5</u> – traiter un autre échantillon afin de confirmer les résultats.</p>	<p><u>Résultat en CTC qui est égal ou supérieur à 3</u> - traiter un autre échantillon afin de confirmer les résultats.</p>
<p><u>Résultat en CTC égal à 1, 2, 3, ou 4</u> – envisager la nécessité de traiter un autre échantillon afin de confirmer l'exactitude du résultat.</p>	<p><u>Résultat en CTC égal à 1 ou 2</u>- envisager la nécessité de traiter un autre échantillon afin de confirmer l'exactitude du résultat.</p>
<p><u>Résultat en CTC égal à zero (0)</u> – un autre test n'est pas nécessaire.</p>	<p><u>Résultat en CTC égal à zero (0)</u> – un autre test n'est pas nécessaire.</p>

- Après un échantillon dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000, effectuer la procédure de nettoyage quotidien avant de lancer la série suivante.
- Afin de faciliter la disponibilité d'un second échantillon patient dans l'hypothèse où un nouveau test serait nécessaire, nous vous demandons d'envisager la nécessité de prélever deux tubes échantillon pour chaque patient.

Note: le deuxième tube est prélevé par mesure de précaution afin de servir pour un nouveau test suite à la survenue d'une contamination à partir d'un échantillon contenant un nombre de CTC supérieur ou égal à 1000. Si le premier des deux tubes prélevés n'est pas concerné par un problème de contamination le deuxième tube peut être éliminé.

- Informer le clinicien ou l'équipe médicale si nécessaire. En cas d'interrogation quant aux résultats antérieurement rendus, nous vous recommandons de bien vouloir contacter le prescripteur de l'analyse afin de décider conjointement des éventuelles actions à entreprendre.
- Nous retourner dûment complété, l'Accusé de réception de cette notification joint en Annexe A de ce courrier.

Les informations révisées concernant la contamination par des cellules sur le CELLTRACKS® AUTOPREP® System annulent et remplacent les informations communiquées dans la précédente notification envoyée en mai 2010 (Réf. CL10-156_EU/10VER27).

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour les désagréments occasionnés et vous remercions de la confiance accordée à nos produits.

Nous vous confirmons par ailleurs que l'AFSSAPS a été informée de ces mesures.

Vous trouverez ci-après, la section Questions/Réponses qui répondra nous l'espérons à l'essentiel de vos questions.

Pour plus d'informations, notre Centre de Support Technique est à votre disposition au 03 88 65 47 34.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher(e) cliente(e), l'expression de nos plus sincères salutations.

Florence DEBAEKE
Directeur Affaires Réglementaires et Qualité OCD EMEA

QUESTIONS / REPONSES

1. Lors des investigations réalisées par Veridex dans quelle proportion une contamination a-t'elle été observée?

Veridex a réalisé des études internes de suivi de contamination en utilisant des échantillons enrichis en cellules dans une gamme allant de 500 à 10000 cellules afin d'évaluer les contaminations intra série et inter séries. Il est important de noter que la contamination peut intervenir avec un échantillon contenant moins de 1000 CTC dans 7,5 ml de sang mais la fréquence est extrêmement faible. La proportion d'échantillons concernés par la contamination est résumée dans le tableau ci-dessous.

Nombre cible de cellules	Nombre d'échantillons concernés	Nombre total d'échantillons
500	1	98
1000	4	112
2000	10	63
3500	9	55
5000	6	28
10000	8	14

Dans le tableau ci-dessous figure le nombre maximum de cellules ayant contaminé les échantillons de la même série ou de la série suivante.

Nombre cible de cellules	Nombre Maximal de cellules ayant contaminé un échantillon suivant	Nombre maximal de cellules ayant contaminé la série suivante
500	0	3*
1000	2	1
2000	2	1
3500	1	2
5000	3	0
10000	5	3

2. Puisque qu'une contamination a été observée lors des études Veridex pour une valeur cible de 500 cellules, est-ce nécessaire de confirmer le résultat des échantillons qui suivent un échantillon à 500 CTC ?

* Comme mentionné dans le tableau ci-dessus, Veridex a observé une contamination à partir d'un échantillon chargé à 500 cellules parmi les 98 échantillons testés et ayant ce niveau de charge en CTC. Trois cellules issues d'un échantillon à 500 CTC ont contaminé un échantillon d'une série suivante ; cet événement est considéré comme un résultat statistiquement aberrant et il n'a pas pu être reproduit. Aucune contamination d'un échantillon de la même série n'a été observée à partir d'un échantillon à 500 CTC.

Veridex a déterminé que la fréquence de contamination à partir d'un échantillon enrichi à environ 1000 cellules est de 3.6% et que la fréquence de contamination augmente avec le niveau de charge en CTC. Il est ainsi nécessaire, afin de confirmer les résultats des échantillons placés après un échantillon contenant un nombre de CTC supérieur ou égal 1000, de suivre les instructions figurant en page 2 de ce courrier.

3. Quelle est la probabilité de traiter un échantillon dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000 CTC ?

Le tableau ci-après contient les informations suivantes issues de nos données cliniques : le nombre et le pourcentage d'échantillons dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000 :

N	MBC	MCRC	MPC
Nombre total de tests	804	2080	1427
>=1000 CTC	10 (1,2%)	0 (0%)	11 (0,8%)

4. Quelles sont parmi les nouvelles recommandations, celles qui diffèrent de celles figurant dans le courrier de notification datant de mai 2010?

Le tableau suivant résume les recommandations de chacune des deux notifications.

Recommandations de la notification communiquée en Mai 2010 (Ref. CL10-156 EU_ /10VER27)	<i>Nouvelles recommandations</i>
Si un échantillon contenant un grand nombre de CTC (résultat à 5000 ou plus de CTC) est suivi par des échantillons contenant un faible nombre de CTC (résultat dans l'intervalle de 3 à 15 CTC) nous vous conseillons d'obtenir de nouveaux échantillons afin de confirmer les résultats de tous les échantillons de faible nombre de CTC.	Si un échantillon ayant un résultat de CTC de 1000 ou plus est suivi par d'autres échantillons CTC, se référer au tableau suivant.
	Afin de faciliter la disponibilité d'un second échantillon patient dans l'hypothèse où un nouveau test serait nécessaire, nous vous recommandons d'envisager la nécessité de prélever deux tubes échantillons pour chaque patient.
Après un résultat de 5000 CTC ou plus, effectuer la procédure de nettoyage quotidien avant de lancer la série suivante.	Après un échantillon dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000 , effectuer la procédure de nettoyage quotidien avant de lancer la série suivante.

Nouvelles recommandations pour les échantillons « CTC » placés après un échantillon dont le résultat est supérieur ou égal à 1000. Se référer, pour plus de précisions, aux questions 5,6,7 et 8 de la section Questions / réponses.

Pour les échantillons dans le cadre du cancer du sein métastatique (MBC) ou du cancer de la prostate Métastatique (MPC):	Pour les échantillons dans la cadre du cancer colorectal métastatique (MCRC) :
Résultat en CTC égal ou supérieur à 5 – traiter un autre échantillon afin de confirmer les résultats.	Résultat en CTC qui est égal ou supérieur à 3 - traiter un autre échantillon afin de confirmer les résultats.
Résultat en CTC égal à 1, 2, 3, ou 4 – envisager la nécessité de traiter un autre échantillon afin de confirmer l'exactitude du résultat.	Résultat en CTC égal à 1 ou 2 - envisager la nécessité de traiter un autre échantillon afin de confirmer l'exactitude du résultat.
Résultat en CTC égal à zéro (0) – un autre test n'est pas nécessaire.	Résultat en CTC égal à zéro (0) – un autre test n'est pas nécessaire.

Afin d'identifier les échantillons affectés, se référer au manuel utilisateur du CELLTRACKS® AUTOPREP®, aller dans la section *Afficher données* afin d'obtenir les données détaillées de la série qui incluent l'identification échantillon et l'identification patient pour chacun des échantillons de la série.

5. Pourquoi les recommandations sont-elles différentes en fonction des différentes indications des CTC?

Cancer du sein métastatique (MBC): un nombre de CTC supérieur ou égal à 5 dans 7,5 mL de sang à tout moment au cours de la maladie est associé à un mauvais pronostic et prédit une survie sans progression et une survie globale plus courtes.

Cancer de la prostate métastatique (MPC): un nombre de CTC supérieur ou égal à 5 dans 7,5 mL de sang à tout moment au cours de la maladie est associé à un mauvais pronostic et prédit une survie sans progression et une survie globale plus courtes.

Cancer colorectal métastatique (MCRC): un nombre de CTC supérieur ou égal à 3 dans 7,5 mL de sang à tout moment au cours de la maladie est associé à un mauvais pronostic et prédit une survie sans progression et une survie globale plus courtes.

6. Pourquoi dois-je retraiter un autre échantillon pour confirmer les résultats supérieurs à 3 ou à 5 CTC en fonction du type de cancer ?

Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont un nombre de CTC actuel de moins de 3 CTC dans 7,5 ml de sang peuvent avoir un nombre de CTC faussement surestimé à un nombre supérieur ou égal à 3 du fait d'une contamination ; ce nombre donne ainsi une information incorrecte en faveur d'un mauvais pronostic.

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer de la prostate métastatique qui ont un nombre de CTC actuel de moins de 5 CTC dans 7,5 ml de sang peuvent avoir un nombre de CTC faussement surestimé à un nombre supérieur ou égal à 5 du fait d'une contamination ; ce nombre donne ainsi une information incorrecte en faveur d'un mauvais pronostic.

7. Dois-je confirmer un résultat de CTC de zéro(0)?

Non, il n'est pas nécessaire de confirmer un résultat de CTC à zéro (0) car il n'y a pas eu de contamination.

8. Dois - je confirmer des résultats inférieurs à 3 ou à 5 CTC (sans iclure zéro) qui sont potentiellement concernés par une contamination ?

Pour le cancer du sein métastatique et le cancer de la prostate métastatique, un nombre de 1, 2, 3, ou 4 comme un nombre de 1 ou 2 pour le cancer colorectal métastatique peut être surestimé du fait d'une contamination, sans que le pronostic et la prédiction de survie sans progression comme de survie globale soient modifiés.

9. Dois-je prendre des mesures particulières concernant les résultats de CTC antérieurement rendus en utilisant les kits CellSearch® Circulating Tumor Cell?

Les résultats de CTC sont utilisés pour faciliter la surveillance des patients atteints d'un cancer métastatique du sein, colorectal ou de la prostate. L'évaluation des CTC à tout moment au cours de la maladie permet d'établir le pronostic pour le patient, ainsi que de prévoir la survie sans progression de la maladie et la survie globale.

Des analyses en série des CTC doivent être utilisées en association avec d'autres méthodes cliniques afin de surveiller le cancer métastatique du sein, colorectal et de la prostate.

En cas d'interrogation quant aux résultats antérieurement rendus, nous vous recommandons de bien vouloir contacter le prescripteur de l'analyse afin de décider conjointement des éventuelles actions à entreprendre

10. Dans quel cas un échantillon "CTC" peut-il être affecté par une contamination ?

Nos investigations ont permis de montrer que la contamination n'est pas limitée à l'échantillon suivant immédiatement un échantillon contenant un grand nombre de cellules circulantes mais peut concerner tout échantillon placé après un échantillon ayant un nombre de CTC supérieur ou égal à 1000 y compris ceux situés dans la série suivante.

Après un échantillon dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000, nous vous recommandons d'effectuer la procédure de nettoyage quotidien avant de lancer la série suivante. Lors des investigations, Veridex a pu confirmer qu'il n'y a pas de contamination de la série suivante si la procédure de nettoyage quotidien a été effectuée après une série contenant un échantillon dont le nombre de CTC est supérieur ou égal à 1000.

11. Quelle mesure dois-je prendre si un échantillon connu comme contenant un grand nombre de CTC ou pour lequel on suspecte un grand nombre de CTC doit être traité ?

Si vous disposez d'un échantillon connu comme contenant un grand nombre de CTC ou pour lequel on suspecte un grand nombre de CTC, nous vous recommandons de disposer l'échantillon à la fin d'une série et d'effectuer la procédure de Nettoyage Quotidien après que la série ait été traitée.

12. Dois-je effectuer la procédure de Nettoyage quotidien après avoir traité un contrôle de qualité ?

Non, il n'est pas nécessaire d'effectuer la procédure de nettoyage quotidien après avoir traité un contrôle de qualité. Le contrôle de qualité niveau haut contient environ 1000 cellules par flacon de CELLSEARCH® Controls qui sont facilement identifiables grâce à leur morphologie sphérique large et à leur visibilité au niveau du canal isothiocyanate de fluorescéine (FITC) de la galerie des images.

Les cellules contrôle niveau bas sont aussi présentes dans le flacon de cellules de contrôle de qualité mais uniquement à raison de 50 cellules par flacon et il n'a pas été observé de contamination par des cellules de contrôle niveau bas.

NOTE: Les cellules de contrôle ne doivent pas être comptées comme des CTC car elles ne présentent pas les critères d'interprétation d'une CTC.

13. Que fait Veridex pour résoudre cette anomalie?

Nos services investiguent activement cette anomalie car c'est notre première priorité que de déterminer les actions appropriées à mettre en place afin de minimiser les contaminations.