

Nom Dominique PERRIN
Département Marketing

Entité Healthcare Diagnostics
Téléphone +33 1 49 22 90 12
Fax +33 1 49 22 99 87
Réf. FSCA IMC 13-06

Date XX janvier 2013

Siemens Healthcare Diagnostics S.A.S.
9, boulevard Finot
93527 Saint-Denis cedex 2
www.siemens.fr/diagnostics

**A l'attention du Responsable de Laboratoire,
des Directeurs des Établissements de Santé et
des Correspondants locaux de Réactovigilance**

**INFORMATION-RECOMMANDATION
FSCA IMC 13-06**

Réactif IGF-1, références LKGF1 (code 6602109) et L2KGF2 (code 6606031)

Biais des médianes de patients et rupture de livraison

Sur tous les systèmes IMMULITE®/IMMULITE® 1000 et IMMULITE® 2000 / 2000 XPi

Cher Client,

Notre traçabilité indique que vous avez reçu un ou plusieurs des lots de réactifs listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1

Produit	Référence produit	Code catalogue	Numéros de lot
IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi IGF-1	L2KGF2	6606031	441 – 492*
IMMULITE/IMMULITE 1000 IGF-1**	LKGF1	6602109	315 – 334*

* Se référer à l'annexe, tableaux 3 et 4 pour le détail des numéros de lots des coffrets.

** Ces lots de coffrets ont été définis à partir de l'alignement des dates de libération sur les plateformes IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi.

.../...

Siemens Healthcare Diagnostics S.A.S.

Siège Social :
9 boulevard Finot
93200 Saint Denis

Tél. : +33 1 49 22 31 00
Fax : +33 1 49 22 28 21

.../...

Raisons de la notification client

Siemens Healthcare Diagnostics a confirmé (entre Août 2008 et Juillet 2011) un biais négatif des médianes de patients d'environ 20% avec le test IGF-1 par rapport aux valeurs de référence indiquées dans la fiche technique.

Après une révision exhaustive des données, Siemens a confirmé qu'un biais négatif d'environ 20% s'était produit avec le lot 416 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi (date de distribution Août 2008). Depuis cette date, deux biais positifs se sont produits dans les médianes de patients : un biais positif initial d'environ 15% s'était produit avec le lot 441 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi (date de distribution Décembre 2009), et un biais positif additionnel d'environ 5% a été observé avec le lot 469 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi (date de distribution Juillet 2011), conduisant ainsi à un biais positif total approximatif de 20%.

Les biais positifs qui ont été identifiés sont basés sur des données patients consolidées et non sur une population normale (voir tableau 2).

Siemens a confirmé que la performance des lots de réactif actuellement distribués est en alignement avec les médianes des valeurs de référence publiées dans la fiche technique.

Tableau 2 : Biais des médianes de patients comparés à la fiche technique

Lots de réactifs pour IMMULITE 2000/2000 XPi	Performance des médianes versus fiche technique
469 et supérieurs	En alignement avec la fiche technique
441 à 468	Biais négatif de 5%
416 à 440	Biais négatif de 20% (biais cumulé par rapport aux médianes pour les lots 469 et supérieurs)

Les valeurs médianes de la fiche technique et les données récentes d'un laboratoire national de référence sont indiquées dans le tableau 3 et la figure 2. La figure 1 montre les médianes courantes de patient issues des données de Real-Time Solutions (RTS) pour les lots de réactif IMMULITE 2000 IGF-1 416 à 487 distribués entre Août 2008 et Septembre 2012. Les données RTS ne sont pas disponibles pour IMMULITE®/IMMULITE® 1000.

Bien que les récentes investigations étaient centrées sur le test IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi, la comparaison avec le test IGF-1 pour IMMULITE/IMMULITE 1000 indique que les deux méthodes sont, pour l'essentiel, équivalentes. En conséquence, les biais observés avec la méthode IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi sont vraisemblablement applicables aux lots de réactif IGF-1 pour IMMULITE/IMMULITE 1000 distribués entre Décembre 2009 et Juillet 2011.

La cause des biais des médianes de patients est toujours en cours d'investigation.

Risque pour la santé

Deux risques potentiels pour la santé existent :

Si un laboratoire a utilisé l'intervalle de référence initial et les médianes de la fiche technique sans validation interne de l'intervalle de référence, un léger biais dans les résultats de patients obtenus avant 2009, par rapport aux valeurs de référence utilisées dans le laboratoire, peut masquer une acromégalie non contrôlée et ainsi impacter défavorablement le traitement du patient. Le léger biais peut également conduire à une sur-estimation du déficit en hormone de croissance chez les enfants de petite taille et donc à une administration trop importante d'hormone de croissance.

.../...

.../...

Si un laboratoire a ajusté la médiane sur ses propres données avant juillet 2011, un biais élevé de 15 à 20% dans les résultats de patients obtenus après mi-2011, comparés aux valeurs de référence établies par le laboratoire avant 2011, peut potentiellement conduire à une sous-estimation du déficit en hormone de croissance (hGH) et potentiellement entraîner une omission ou un retard de traitement par hormone de croissance si des dosages uniques ont été réalisés. Une surveillance itérative et des comparaisons de croissance des patients peuvent atténuer le risque. Le biais élevé peut également entraîner un diagnostic incorrect d'acromégalie non contrôlée et, par conséquent, des examens complémentaires du patient.

Les valeurs de référence étant différentes pour chaque laboratoire, il est laissé à l'appréciation du laboratoire de revoir les résultats antérieurs, en se basant sur la performance du coffret et les paramètres spécifiques de leurs valeurs de référence.

Rupture de livraison

Siemens a rencontré, durant les douze derniers mois, des difficultés d'approvisionnement en coffrets IGF-1 pour IMMULITE/IMMULITE 1000 et IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi. Nous prévoyons donc une importante rupture de livraison de ces coffrets à partir de début Décembre 2012 et pour une durée de plusieurs mois.

En conséquence de cette rupture prévisionnelle majeure, Siemens recommande à ses clients d'utiliser le stock limité de coffrets disponibles sur IMMULITE/IMMULITE 1000 et IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi pour effectuer des études croisées afin de passer sur une méthode alternative pour le dosage d'IGF-1.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs

Veuillez revoir le contenu de cette lettre avec votre Direction médicale.

Siemens recommande aux utilisateurs d'utiliser le stock limité de coffrets encore disponibles sur IMMULITE/IMMULITE 1000 et IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi pour réaliser des études croisées avec une méthode alternative pour le dosage d'IGF-1.

En complément, veuillez entreprendre les actions suivantes :

- Dans le cadre de notre système Assurance Qualité, nous vous demandons de nous retourner l'accusé de réception ci-joint, complété et signé, dans un délai de 7 jours, par fax au 01 49 22 32 62.
- Veuillez conserver cette lettre dans vos archives.
- Veuillez afficher ce courrier à proximité de votre système IMMULITE afin d'alerter tous les utilisateurs de cette situation
- Veuillez transmettre cette information à toutes les personnes à qui vous auriez pu remettre ce produit.

L'ANSM a été informée de cette communication.

Notre Centre d'Assistance Technique et Scientifique est à votre écoute au 0811 700 715 pour toute information complémentaire.

Nous sommes sincèrement désolés de cette rupture de livraison. Cette communication a pour but d'aider nos clients à prendre la meilleure décision pour la santé du patient. Siemens s'engage à communiquer les informations sur les dates de disponibilité des tests IGF-1 pour les systèmes IMMULITE dès qu'elles seront connues.

Veuillez agréer, Cher Client, nos sincères salutations.

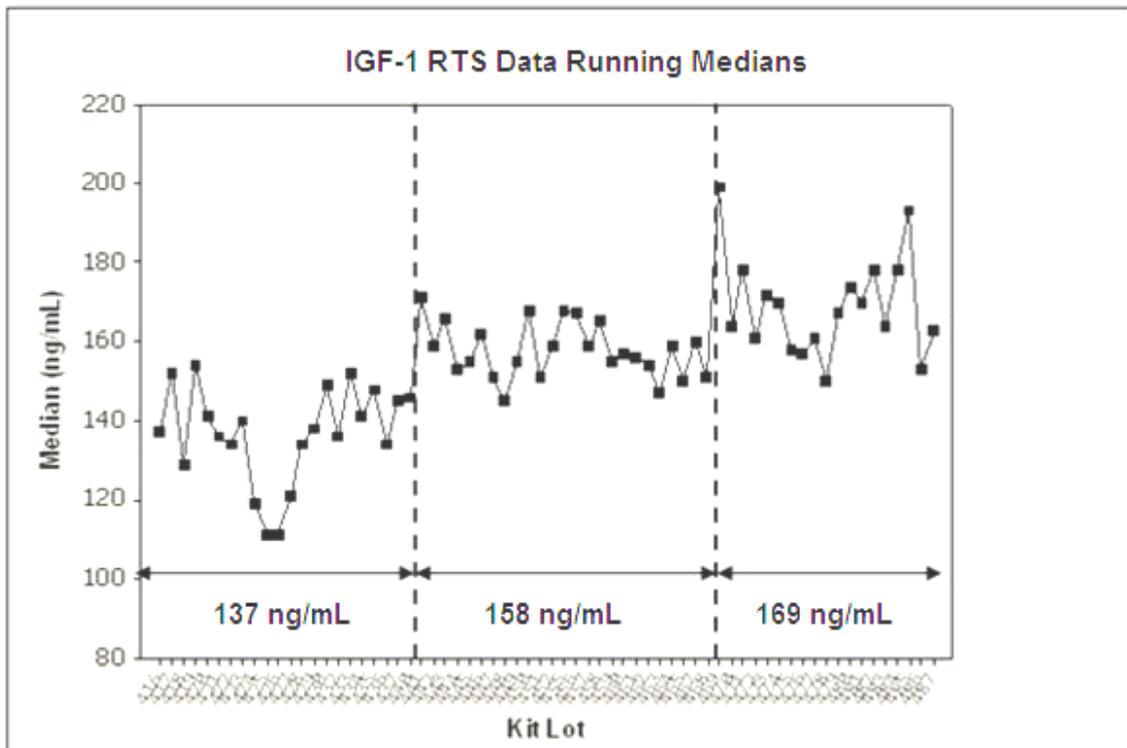
Dominique PERRIN
Chef de Produits
Gamme IMMULITE

Florence JOLY
Directeur Qualité Healthcare France
Département Qualité & Technology

PJ : Annexe
Accusé de réception à compléter et à nous retourner

Annexe

Figure 1. Médiannes usuelles d'IGF-I données RTS



Note: Les valeurs de concentration indiquées dans le graphe sont des valeurs moyennes.

L'origine des médianes basses des coffrets des lots 424 à 427 était liée à un lot spécifique de diluant IGF-1 (code L2GFZ, lot 312) pour IMMULITE 2000.

Les données suivantes ont été établies par un grand laboratoire national de référence. Les médianes de patients indiquées dans ce tableau ont été déterminées afin d'être comparables aux médianes de patient des valeurs de références publiées dans la fiche technique.

Tableau 2 : Médianes de patients observées

Médianes de la fiche technique pour les systèmes IMMULITE		Médianes établies par le laboratoire national de référence			
Age (Ans)	Médianes de la fiche technique	N	Janvier à Juin 2009	N	Janvier à Juin 2012
1	134	437	46	435	41
2	125	308	59	300	55
3	119	252	69	300	63
4	118	239	84	286	80
5	119	254	88	264	93
6	124	269	96	300	117
7	134	339	120	381	128
8	148	373	129	456	152
9	169	358	149	467	184
10	200	386	168	485	202
11	247	424	170	546	230
12	315	549	240	627	296
13	395	563	265	662	339
14	462	502	325	564	374
15	486	403	349	442	397
16	452	276	336	332	386
17	376	227	288	221	358
18	308	225	273	181	304
19	261	133	224	151	275
20	232	105	221	135	284
21-25	203	667	190	727	244
26-30	196	867	170	963	211
31-35	188	927	159	1265	191
36-40	176	1217	150	1456	179
41-45	164	917	136	1417	172
46-50	154	1696	127	2107	158
51-55	144	1579	118	1819	146
56-60	135	1268	112	1567	139
61-65	126	1039	110	1256	135
66-70	118	779	105	968	121
71-75	110	512	99	646	116
76-80	102	337	87	372	111
81-85	95	186	81	246	91

Note: Les données du laboratoire national de référence ont été établies à partir d'une population de patients pour lesquels des dosages d'IGF-1 ont été prescrits. Bien que cette population de patients n'est pas caractérisée comme "en bonne santé", les médianes sont supposées être en bonne corrélation avec les médianes d'une population en bonne santé, à l'exception de certains groupes d'âge (< 7, 13 à 18 ans). Dans ces groupes d'âge, les médianes établies par le laboratoire national de référence pourraient être légèrement discordantes en raison de la population de patients à sous-sécrétion d'IGF-1.

Figure 2. Comparaison des médianes de la fiche technique avec celles du Laboratoire de référence

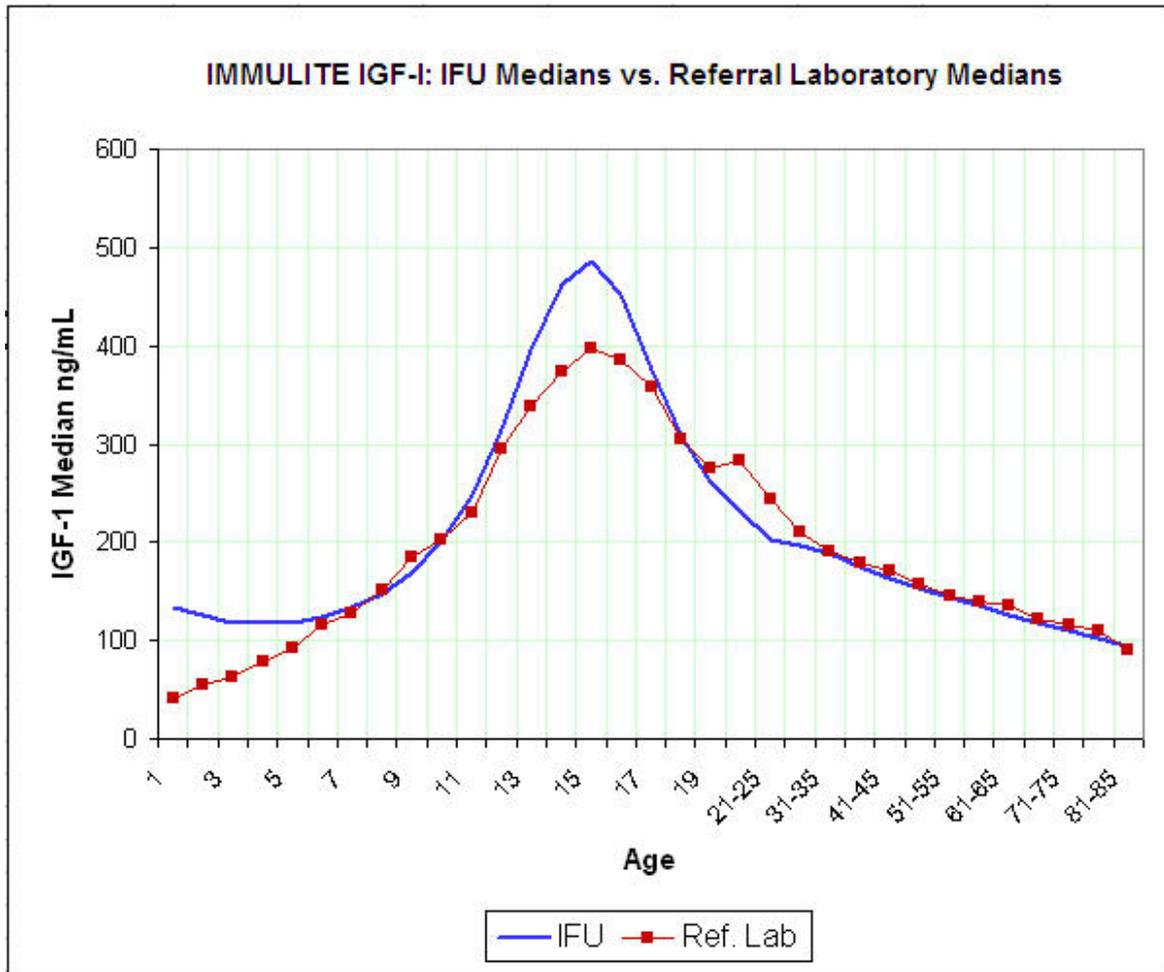


Tableau 3 : Lots des coffrets pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi

IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi (L2KGF)							
441	448	457	464	472	479	484	491
442	449	458	465	473	480	485	492
443	450	459	467	474	481	486	
444	451	460	468	475	481 L	487	
445	452	461	469	476	481 M	488	
446	455	462	470	477	482	489	
447	456	463	471	478	483	490	

Tableau 4 : Lots des coffrets pour IMMULITE/IMMULITE 1000

IMMULITE/IMMULITE 1000 (LKGF1)			
N° de Lot	Date de disponibilité	N° de Lot	Date de disponibilité
315	10/26/2009	325	07/18/2011
316	11/23/2009	326	10/05/2011
317	04/30/2010	327	02/28/2012
318	05/04/2010	328	05/16/2012
319	08/11/2010	329	07/12/2012
320	11/17/2010	330	08/07/2012
322	03/08/2011	333	10/03/2012
323	04/19/2011	334	10/05/2012
324	06/21/2011		

Code Client :

N° incr. automatique :

Etablissement :

Laboratoire :

Ville :

ACCUSE DE RECEPTION
du courrier référence FSCA IMC 13-06 daté du xx janvier 2013

Réactif IGF-1, références LKGF1 (code 6602109) et L2KGF2 (code 6606031)

Biais des médianes de patients et rupture de livraison

Sur tous les systèmes IMMULITE®/IMMULITE® 1000 et IMMULITE® 2000 / 2000 XPi

Nom du signataire :

- J'ai pris connaissance de votre information et j'ai mis en œuvre les actions recommandées.

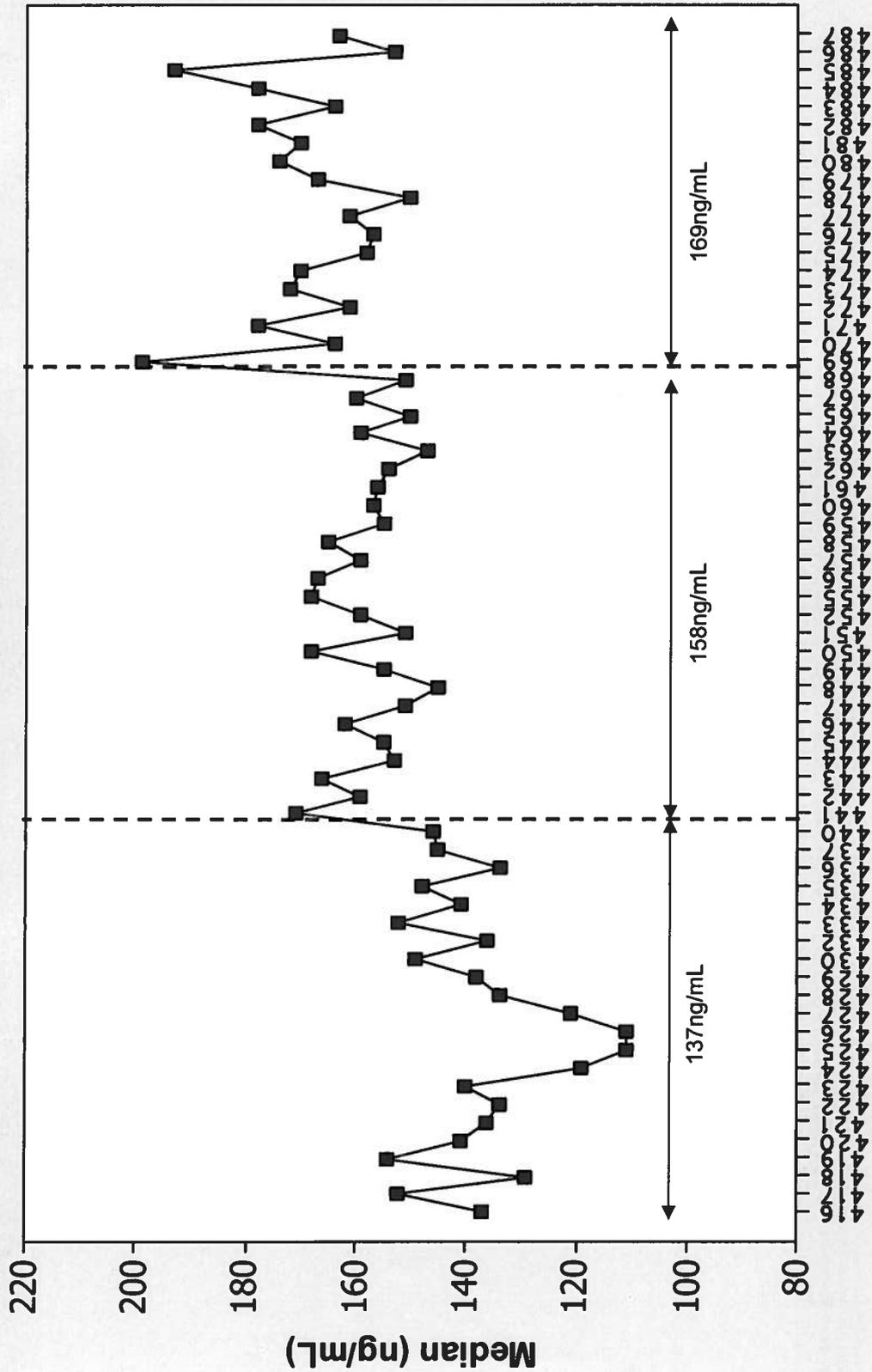
Date

Signature

Cachet de l'établissement

Coupon complété à retourner par fax au 01 49 22 32 62
Service Affaires Réglementaires / Qualité - Siemens Healthcare Diagnostics

IGF-1 RTS Data Running Median



Kit Lot