

Meylan, le 26 novembre 2013

**A l'attention des Biologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé  
et des Correspondants locaux de réactovigilance**

Madame, Monsieur,

Nous souhaitons vous informer d'évènements récents qui nous ont été reportés concernant le test Elecsys HIV combi PT (référence 05390095190) utilisé sur les automates Modular E170, cobas e601, e602 et e411. Quatre lots actuellement sur le marché sont concernés :

➤ 171983 – 172659 – 173326 - 175019

Ces lots ont été libérés avec des performances conformes aux spécifications attendues. Des tests complémentaires réalisés sur nos « kits de réserve pour études » ont confirmé leur conformité ainsi que leur excellent niveau de sensibilité :

- |                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| ▪ 171983= 0.60 UI/ml | 172659= 0.70 UI/ml |
| ▪ 173326= 0.78 UI/ml | 175019= 0.76 UI/ml |

Les signalements, reçus entre le 05 juillet et le 08 novembre 2013, concernent approximativement 25% des laboratoires Français et quelques rares laboratoires dans d'autres pays.

Différents cas ont été identifiés et sont actuellement à différents stades d'investigation. Ces signalements peuvent être regroupés en 3 groupes présentant des caractéristiques communes. Pour deux de ces groupes, les causes ont été identifiées et les actions à mettre en place sont décrites ci-dessous (voir annexe 1 : cas # 2 et #3). Ces 2 cas concernent les instruments Modular E170, cobas e601, e602 et e411.

Pour le troisième groupe (environ 70% des signalements voir annexe 1 : cas # 1) l'origine n'a pas encore été déterminée. Le pack réactif (PR) est affecté pendant son utilisation sur l'instrument

**Roche Diagnostics France**

2, avenue du Vercors  
B.P. 59  
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

entraînant une dérive du signal de calibration. Les packs réactifs affectés sont identifiés grâce à un contrôle PC HIV 1 se situant en dehors des limites de validation ( $>3SD$ ) pendant leurs utilisations sur les automates Modular E170, cobas e601 et e602. Ce cas ne concerne pas le cobas e411.

Les signaux du calibrateur 1 (Cal1) et du contrôle PC HIV 1 sont normaux à l'ouverture du coffret puis augmentent pendant les analyses. Le contrôle PC HIV 1 peut se situer en dehors des limites de validation ( $>3SD$ ) et nécessiter une re-calibration du pack réactif. L'utilisation de ce coffret affecté après re-calibration aura pour conséquence une réduction de la sensibilité au seuil, mais cette sensibilité reste toujours dans les spécifications de la notice d'utilisation, soit  $< 2.0$  UI/ml.

L'interprétation des résultats patients décrite dans la fiche technique reste valide. Cependant, en raison de la baisse de sensibilité observée, nous vous recommandons de cesser l'utilisation des kits affectés par une dérive du signal.

En l'état actuel des investigations, les causes suivantes peuvent être exclues pour le cas # 1 :

- la manipulation du réactif ou de l'échantillon
- la stabilité du réactif à bord de l'automate.

A ce jour, l'hypothèse la plus probable est une cause environnementale qui pourrait interférer avec l'instrument et le réactif, vraisemblablement liée à la qualité de l'eau.

Roche Diagnostics s'engage à poursuivre ses investigations afin d'identifier l'origine du problème et de mettre en place les actions correctives pour vous apporter les solutions appropriées.

L'ANSM a été informée de cette action.

Par ailleurs, nous vous demandons de **nous retourner par fax au 04 76 76 31 75 le document ci-joint dûment rempli.**

Nous vous prions de nous excuser pour la gêne occasionnée. Notre Assistance Téléphonique se tient à votre disposition pour toute question complémentaire.

Avec nos meilleures salutations,

Laurence LAPERLE  
Directeur des Affaires Réglementaires  
& QSE

Raffaella CARGNELLO, PhD  
Chef de Produits Sérologie Infectieuse

LL/DB/095\_13

**Roche Diagnostics France**

2, avenue du Vercors  
B.P. 59  
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

## **Annexe 1 : Résumé des trois groupes de signalements**

**Roche Diagnostics France**

2, avenue du Vercors  
B.P. 59  
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

## **Annexe 1 : Résumé des trois groupes de signalement**

Merci de noter que le BITS 23-2013 du 19/09/2013 n'est désormais plus valide. Les recommandations incluses dans ce bulletin ne prenant pas en compte tous les lots mentionnés ainsi que tous les cas.

### **Cas # 1 : Dérive du signal observée avec les lots 171983, 172659, 173326 et 175019 sur Modular E170, cobas e601 et e602.**

#### **Description :**

- Les signaux de Cal 1 et PC HIV 1 sont normaux à l'ouverture du kit puis augmentent pendant les analyses.
- Le contrôle, PC HIV 1, peut se situer en dehors des limites de validation(>3SD) et nécessiter une re-calibration.
- La sensibilité reste inchangée tant que le client ne re-calibre pas le pack réactif.
- L'utilisation d'un pack réactif (PR) affecté après re-calibration a pour conséquence une réduction de la sensibilité au seuil, mais la sensibilité reste dans les spécifications de la notice d'utilisation soit < 2.0 UI/ml.
- L'interprétation des résultats patients décrite dans la fiche technique est donc toujours valide
- L'utilisation d'un PR affecté après re-calibration entraîne une augmentation du nombre d'échantillons négatifs rendus avec un COI de 0.001. En raison de la correction du bruit de fond (soustraction de 0.7 x le signal Cal 1, calculée selon la formule du cut-off) basé sur un signal de Cal 1 élevé, la majorité des résultats des échantillons peut être rendue avec un COI de 0.001.

#### **Actions à mettre en œuvre :**

- Dans le cas général, suivre les instructions de la fiche technique.
- Dans le cas où le contrôle PC HIV 1 est en dehors des spécifications (>3SD) merci de suivre les recommandations suivantes :
  - Nous vous recommandons de ne pas re-calibrer le PR et d'utiliser un PR neuf avec une nouvelle calibration.
  - Tous les lots étant conformes aux spécifications, l'interprétation des résultats patients décrite dans la fiche technique est donc toujours valide.

**Roche Diagnostics France**

2, avenue du Vercors  
B.P. 59  
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

**Cas # 2 : COI très bas observés avec le lot 173326 sur Modular E170, cobas e601, e602 et e411.**

**Description :**

- Ce lot présente un signal de fond bas pour les échantillons.
- Les calibrations et les contrôles sont dans les spécifications.
- En raison de la correction du bruit de fond (soustraction de 0.7 x le signal Cal 1, calculé selon la formule du cut-off) un pourcentage plus élevé de résultats patients négatifs par rapport aux lots précédents peut être rendu avec COI de 0.001.
- L'interprétation des résultats patients décrite dans la fiche technique est toujours valide.

**Actions à mettre en œuvre :**

- Aucune action n'est nécessaire.

Note : le nouveau lot de réactif 175019 étant très similaire au lot 173326, nous nous attendons à une proportion identique de résultats d'échantillons négatifs avec un COI de 0.001.

**Cas # 3 : Signaux de Cal 1 et Cal2 anormalement élevés avec le lot 173326 sur Modular E170, cobas e601, e602 et e411.**

**Description :**

- Un nouveau PR débute avec des signaux de Cal 1 et Cal2 anormalement élevés.
- En l'état actuel des investigations et selon notre expérience, il s'agit probablement d'un problème de manipulation du coffret.

**Actions à mettre en œuvre :**

- Dans le cas général, suivre les instructions de la fiche technique.
- Vérifier chaque pack réactif (PT, R1, R2, microparticules) avant utilisation et ne pas utiliser un réactif présentant de la mousse.
- Comparer les résultats de calibration d'un nouveau pack réactif avec les calibrations précédentes obtenues pour le même lot.
- Vérifier les instructions présentes dans la notice d'utilisation du test Elecsys HIV combi PT. Le paragraphe « réalisation du test » décrit les conditions d'utilisation du coffret.