

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 13-06B

Date 21 mars 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 Etablissements de Santé et
des Correspondants locaux de Réactovigilance**

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

Réactif IGF-1, référence L5KGF2 (code 6609057)

**Biais des médianes de patients
Sur les systèmes IMMULITE® 2500**

Cher Client,

Notre traçabilité indique que vous avez reçu un ou plusieurs des lots du réactif IGF-1 listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1

Produit	Référence produit	Code catalogue	Numéros de lot
IMMULITE 2500 IGF-1*	L5KGF2	6609057	189 à 227**

* Les systèmes IMMULITE 2500 ont été arrêtés

** Se référer à l'annexe, tableau 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.

Tous les utilisateurs du réactif IGF-1 sur systèmes IMMULITE, IMMULITE 1000, IMMULITE 2000 et IMMULITE 2000 XPi ont déjà été informés par courrier référence FSCA IMC 13-06 en date du 5 février 2013. **Siemens Healthcare Diagnostics a désormais identifié que ce problème est également applicable au test IGF-1 pour IMMULITE 2500.**

Ce courrier ne contient **aucune nouvelle information** relative au test IMMULITE / IMMULITE 1000 IGF-1 et IMMULITE 2000 / IMMULITE 2000 XPi IGF-1.

.../...

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

.../...

Raison de la notification client

Siemens Healthcare Diagnostics a confirmé un biais négatif des médianes de patients d'environ 5 à 20% avec le test IGF-1 par rapport aux valeurs de référence indiquées dans la fiche technique, avec les lots distribués entre Août 2008 et Juillet 2011.

Après une révision exhaustive des données RTS (Real Time Solutions), Siemens a identifié qu'un biais négatif d'environ 20% s'était produit à partir du lot 416 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi (date de distribution Août 2008).

Les données RTS antérieures à 2008 sont limitées et insuffisantes pour une évaluation statistique adéquate. Depuis le lot 416 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi, 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%.

Risque pour la santé

Deux risques potentiels pour la santé existent :

1) 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.

2) Si un laboratoire a ajusté la médiane sur ses propres données, un biais élevé dans les résultats de patients obtenus après mi-2011, comparés aux valeurs de référence établies par le laboratoire avant 2011, peut conduire à une sous-estimation du déficit en hormone de croissance (hGH) chez les enfants en limite de déficience en hGH et potentiellement entraîner une omission ou un retard de traitement par hormone de croissance. 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.

Informations complémentaires

Siemens a comparé les valeurs de références des médianes obtenues dans deux études distinctes réalisées en 2009 et 2012 par un laboratoire national de référence aux Etats-Unis avec celles de la fiche technique IMMULITE IGF-1. Les résultats sont indiqués dans le tableau 4 et la figure 2.

Les données du laboratoire national américain de référence ont été obtenues à partir d'une population de patients pour lesquels des tests IGF-1 ont été demandés. Bien que cette population de patients ne soit pas caractérisée comme "en bonne santé", les médianes de janvier à juin 2012 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 américain de référence ont pu être légèrement discordantes en raison de la population de patients à sous-sécrétion d'IGF-1.

Les données obtenues en 2009 par le laboratoire national américain de référence confirment le biais négatif des valeurs de référence des médianes dans les données RTS observées avec les lots 416 à 468 du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi. Les données obtenues en 2012 par le laboratoire national américain de référence confirment que les lots 469 et supérieurs du réactif IGF-1 pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi sont en alignement avec les valeurs de référence de la fiche technique du réactif IGF-1.

Ces biais positifs reposent sur des données obtenues à partir de groupes de populations de patients malades et sains ayant un taux d'IGF-1 normal. Voir tableau 2.

.../...

.../...

Tableau 2 : Biais des médianes de patients observés par rapport aux valeurs de références de la fiche technique

Lots de réactif IGF-1 IMMULITE 2000/2000 XPi	Performance médiane comparée aux valeurs de référence de la fiche technique
469 et supérieurs	En alignement avec les médianes de la fiche technique
441 à 468	Biais négatif moyen d'environ 5% par rapport aux médianes de la fiche technique
416 à 440	Biais négatif moyen d'environ 20% par rapport aux médianes de la fiche technique

IMMULITE 2500

Les données RTS sont limitées pour la méthode IMMULITE 2500 IGF-1 et insuffisantes pour une évaluation statistique adéquate. Cependant, la méthode IMMULITE 2500 IGF-1 et la méthode IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi IGF-1 utilisaient les mêmes composants. C'est pourquoi leur performance est supposée être équivalente. Les dérives observées avec la méthode IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi IGF-1 sont susceptibles de s'appliquer aux lots de réactif IMMULITE 2500 IGF-1 distribués entre décembre 2009 et juillet 2011. Veuillez vous référer au Tableau 4 pour obtenir la liste complète des lots de réactif IMMULITE 2500 IGF-1 et leurs équivalences avec les lots de réactif IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi IGF-1.

Des investigations sont toujours en cours pour identifier la cause principale ayant entraîné les écarts dans les médianes de patients.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs

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

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 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 des inconvénients que cette situation a pu engendrer et vous prions d'agréer, Cher Client, nos sincères salutations.

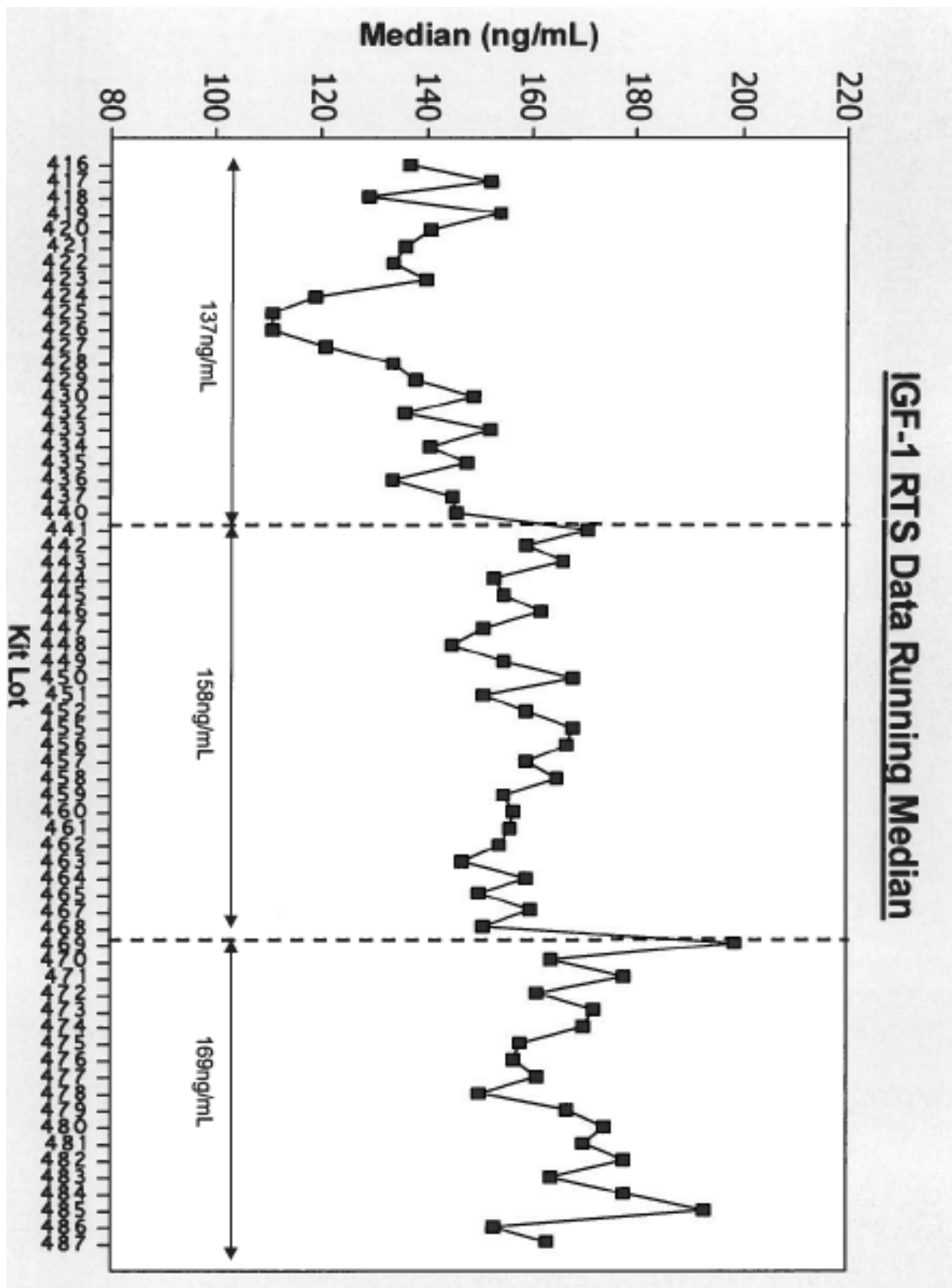
Dominique PERRIN
Chef de Produits
Gamme IMMULITE

Florence JOLY
Directeur QT Siemens Healthcare
Quality & Technology

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

Annexe

Figure 1. Médianes usuelles d'IGF-I pour IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPI (réf. 6606031)
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 patient 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 3 : Médianes de patient observées

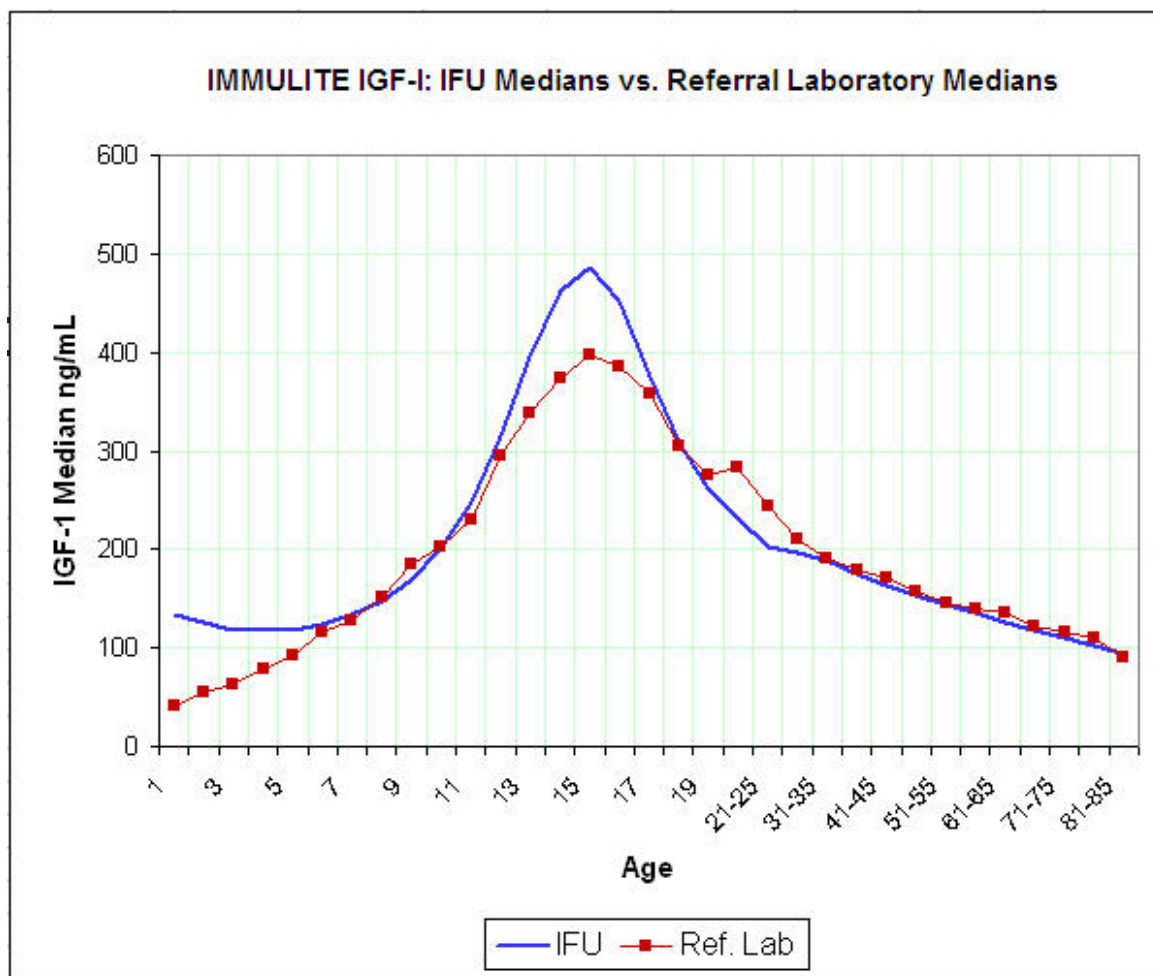
Médianes de la fiche technique pour les systèmes IMMULITE		Médianes établies par le laboratoire national de référence			
Age (Ans)	Médianes de la fiche technique	N	Janvier à Juin 2009	N	Janvier à Juin 2012
1	134	437	46	435	41
2	125	308	59	300	55
3	119	252	69	300	63
4	118	239	84	286	80
5	119	254	88	264	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 pour la période de janvier à juin 2012.



.../...

.../...

Tableau 4 : Lots des coffrets IGF-1 (réf. 6609057) pour IMMULITE 2500 (périmés et retirés)

Lots de réactif IGF-1 IMMULITE 2500 IGF-I (réf. 6609057)			
N° de Lot	Date de commercialisation	Date de péremption	Equivalence avec les lots de réactif IGF-1 sur IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi
189	19/02/2010	31/08/2010	442
191	25/03/2010	31/08/2010	444
192	12/04/2010	31/10/2010	445
194	05/11/2010	31/10/2010	447
195	03/06/2010	30/11/2010	448
196	15/06/2010	30/11/2010	449
197	05/08/2010	31/12/2010	450
198	22/09/2010	31/01/2011	451
204	26/10/2010	30/04/2011	455
205	09/11/2010	31/05/2011	457
206	06/12/2010	30/06/2011	458
208	11/02/2011	31/07/2011	460
210	16/03/2011	31/08/2011	462
212	04/04/2011	31/10/2011	464
213	04/05/2011	31/10/2011	465
216	11/06/2011	30/11/2011	468
217	13/07/2011	31/12/2011	469
220	02/09/2011	29/02/2012	473
221	15/09/2011	31/03/2012	474
222	20/10/2011	30/04/2012	476
224	03/01/2012	30/06/2012	479
225	03/02/2012	31/08/2012	480
227	08/05/2012	30/09/2012	484

Note: Aucun lot de réactif IMMULITE 2500 IGF-I présentant les mêmes composants que le lot 441 du réactif IMMULITE 2000/IMMULITE 2000 XPi IGF-1 n'a été commercialisé.

Accusé de réception Client

Code Client :

N° incr. automatique :

Etablissement :

Laboratoire :

Ville :

**ACCUSE DE RECEPTION
du courrier référence FSCA IMC 13-06B daté du 21 mars 2013**

Réactif IGF-1, référence L5KGF2 (code 6609057)

Biais des médianes de patients

Sur les systèmes IMMULITE® 2500

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**