

Meylan, le 21 Août 2018

URGENT - ACTION DE SECURITE	
A l'attention des Pathologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Dossier réf. Roche :	SBN-RTD-2018-002
Instruments concernés :	Instruments de la série BenchMark pour les marquages IHC/ISH
Produits et lots concernés :	Distributeurs de réactifs : voir liste en annexe

Chère Cliente, Cher Client,

Suite à des plaintes concernant des distributeurs de réactifs qui fuyaient ou qui bloquaient, Roche Tissue Diagnostics (RTD) a publié en décembre 2017 une action de sécurité.

RTD a initialement attribué ce dysfonctionnement à une application inadéquate d'huile de silicone dans des parties critiques des distributeurs de Horseradish Peroxidase (HRP) et d'Hematoxylin II.

Cela s'est produit suite à un changement dans la fabrication des distributeurs de réactifs, en passant de l'assemblage manuel à un processus d'assemblage entièrement automatisé.

Des investigations complémentaires ont déterminé que le problème n'était pas limité aux distributeurs de Horseradish Peroxidase (HRP) et d'Hematoxylin II.

En effet, deux autres facteurs contributifs ont été identifiés :

1. Les produits prévus pour plus de 50 actionnements
2. Les produits avec émulsifiants.

Lorsque ces deux facteurs contributifs sont combinés, l'occurrence des défaillances est augmentée.

Sur la base de ces investigations complémentaires, RTD a élargi la liste des produits et lots affectés (voir liste en annexe).

Remarque : certains produits qui répondent aux critères ci-dessus n'ont pas été ajoutés à la liste en annexe car ils n'ont pas d'impact médical, et ne présentent pas un risque pour la sécurité du patient (par exemple Hematoxylin II, Bluing, et des réactifs Discovery destinés à la recherche uniquement).

Les problèmes de distributeurs décrits ci-dessus peuvent conduire à une défaillance partielle ou complète de la distribution d'un réactif essentiel pour la réaction de coloration. De cela peut résulter une coloration légère ou absente, qui en l'absence de moyen de contrôle peut causer une erreur dans le diagnostic différentiel, un délai dans le diagnostic, voire un résultat faussement négatif pour le patient.

Dans le pire des cas, une erreur diagnostic comme un résultat faussement négatif pour un test compagnon peut conduire à un délai dans le traitement ou un traitement inapproprié du patient, ce qui, dépendant du délai ou de la durée, peut impacter la survie du patient.

Mesures prises par Roche Tissue Diagnostics :

Lors de l'action de sécurité initiale, tous les produits affectés ont été placés en quarantaine.

De plus, en janvier 2018, RTD est revenu à un assemblage manuel de tous les distributeurs de réactifs.

Suite aux conclusions finales des investigations, RTD a donc décidé d'étendre la liste des produits affectés aux distributeurs prévus pour être actionnés plus de 50 fois et ceux contenant des émulsifiants et assemblés selon un processus automatique avant janvier 2018.

Mesures à prendre par les utilisateurs :

Si votre laboratoire utilise des contrôles sur chaque lame en routine, ou des essais dans lesquels les témoins biologiques internes sont toujours présents (par exemple Her2 Dual ISH) ou des témoins biologiques internes (par exemple CINtec PLUS), ce dysfonctionnement était détectable et ne nécessite pas de contrôle rétrospectif. Les produits affectés indiqués dans la liste en annexe ne doivent plus être utilisés à des fins de diagnostic clinique.

Si vous n'utilisez pas ces contrôles, veuillez suivre les directives de cette action de sécurité.

Vous devez tout d'abord vérifier si votre laboratoire a en stock un ou plusieurs lots indiqués dans la colonne « Nouveaux lots affectés » cités dans l'annexe. **Tout lot affecté qui serait en stock ne doit plus être utilisé à des fins de diagnostic clinique.**

De plus, si vous deviez encore avoir en stock des produits indiqués dans la colonne « Lots affectés initialement », vous ne devez plus les utiliser pour du diagnostic clinique. La notification de sécurité initiale recommandait de n'utiliser ces lots affectés que si un contrôle positif était présent sur la lame patient car il n'y avait pas suffisamment de produits de remplacement disponibles à ce moment-là. De nouveaux lots sont désormais disponibles pour ces produits et doivent être utilisés à la place des lots affectés.

Dans l'intérêt de la sécurité du patient et pour identifier d'éventuelles erreurs diagnostiques résultant de l'usage de produits potentiellement affectés, RTD recommande une lecture rétrospective des lames et un retesting des cas cliniques impliquant l'usage de distributeurs contenus en annexe dans la colonne « Nouveaux lots affectés », en accord avec les procédures de votre structure.

Le cadre de la relecture et du retesting est à la discrétion médicale de chaque laboratoire, mais devrait inclure au minimum les tests utilisés comme seuls déterminants pour les traitements des patients et les prises de décision (par exemple Her2, ER/PR, ALK, PD-L1 (SP142), PD-L1 (SP263), C-Kit (9.7) etc.).

La revue des lames et le retesting ne sont pas nécessaires pour :

- 1) les laboratoires utilisant des contrôles sur chaque lame dans leur routine
- 2) les essais dans lesquels les témoins biologiques internes sont toujours présents (comme par exemple Her2 Dual ISH)
- 3) les cas individuels contenant des témoins biologiques internes
- 4) les cas individuels qui ont déjà été revus et/ou retestés dans le cadre de la première action de sécurité de décembre 2017 (SBN-RTD-2017-001).

L'ANSM a été informée de cette action de sécurité.

Par ailleurs, afin de nous permettre de vérifier la bonne réception de cette action de sécurité qui vous a été adressée par voie postale, nous vous demandons de **nous retourner l'accusé ci-joint dûment complété sous un délai de 10 jours.**

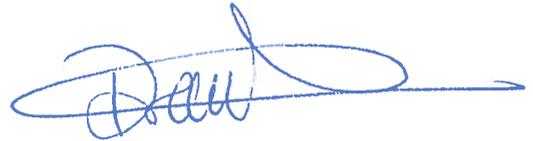
Nous tenons à vous présenter nos sincères excuses pour tout désagrément que ce dysfonctionnement peut entraîner.

Pour toute question complémentaire, vous pouvez nous contacter via cette adresse email spécifique meylan.sbn-rtd2017@roche.com ou joindre notre Assistance Téléphonique au 04 76 76 18 18.

Avec nos meilleures salutations,



Sylvie DREVET
Expert Affaires Réglementaires



Cathy DROUET
Chef de Produits

Annexe : liste des produits et lots concernés

Nom du Produit	Référence Produit	Nouveaux lots affectés	Lots affectés initialement
OptiView DAB IHC Detection Kit	06396500001	Y24225, Y25760, E00119	Y19271, Y11625, Y15571
ULTRAVIEW UNIVERSAL DAB DETECTION KIT	05269806001	Y22147, Y25695	Y09284, Y15384, Y18099, Y11687, Y11716, Y18069
iView DAB Detection Kit	05266157001	Y24245	Y11834
CINtec PLUS Cytology Kit (CE-IVD)	06889565001	-	Y14122, Y18107
OptiView Amplification Kit	06396518001	-	Y15435, Y19322
ultraView SISH DNP Detection Kit	05907136001	Y26299	-
Hematoxylin II	05277965001	-	Y10759, Y13938, Y17403
ISH iVIEW Blue Plus Detection Kit	05266181001	Y15410, Y24365	-
ANTI-PAN KERATIN Primary Antibody, 25mL	05266840001	Y21610	-
ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit	05269814001	Y15071, Y18053, Y22469	-
ISH Protease 3	05273331001	Y13927, Y18872, Y22569, Y25883	-
CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	05278392001	Y12992, Y18852, Y23051	-
CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	05278414001	Y18586, Y24472	-
VENTANA ISH iView Blue Detection Kit	05278511001	Y15105, Y22455	-
VENTANA anti-Helicobacter Pylori (SP48) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	06425623001	Y12986, Y24119, Y16912Z	-

SD/DB/059_18

5/5

Roche Diagnostics France

2, avenue du Vercors
CS60059
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



Meylan, le 22 Août 2018

URGENT – ACTION DE SECURITE	
A l'attention des Pathologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Dossier réf. Roche :	SBN-RTD-2018-002 V2
Instruments concernés :	Instruments de la série BenchMark pour les marquages IHC/ISH
Produits et lots concernés :	Distributeurs de réactifs : voir liste en annexe

Chère Cliente, Cher Client,

Suite à des plaintes concernant des distributeurs de réactifs qui fuyaient ou qui bloquaient, Roche Tissue Diagnostics (RTD) a publié en décembre 2017 une action de sécurité.

RTD a initialement attribué ce dysfonctionnement à une application inadéquate d'huile de silicone dans des parties critiques des distributeurs de Horseradish Peroxidase (HRP) et d'Hematoxylin II.

Cela s'est produit suite à un changement dans la fabrication des distributeurs de réactifs, en passant de l'assemblage manuel à un processus d'assemblage entièrement automatisé.

Des investigations complémentaires ont déterminé que le problème n'était pas limité aux distributeurs de Horseradish Peroxidase (HRP) et d'Hematoxylin II.

En effet, deux autres facteurs contributifs ont été identifiés :

1. Les produits prévus pour plus de 50 actionnements
2. Les produits avec émulsifiants.

Lorsque ces deux facteurs contributifs sont combinés, l'occurrence des défaillances est augmentée.

Sur la base de ces investigations complémentaires, RTD a élargi la liste des produits et lots affectés (voir liste en annexe).

Remarque : certains produits qui répondent aux critères ci-dessus n'ont pas été ajoutés à la liste en annexe car ils n'ont pas d'impact médical, et ne présentent pas un risque pour la sécurité du patient (par exemple Hematoxylin II, Bluing, et des réactifs Discovery destinés à la recherche uniquement).

Les problèmes de distributeurs décrits ci-dessus peuvent conduire à une défaillance partielle ou complète de la distribution d'un réactif essentiel pour la réaction de coloration. De cela peut résulter une coloration légère ou absente, qui en l'absence de moyen de contrôle peut causer une erreur dans le diagnostic différentiel, un délai dans le diagnostic, voire un résultat faussement négatif pour le patient.

Dans le pire des cas, une erreur diagnostic comme un résultat faussement négatif pour un test compagnon peut conduire à un délai dans le traitement ou un traitement inapproprié du patient, ce qui, dépendant du délai ou de la durée, peut impacter la survie du patient.

Mesures prises par Roche Tissue Diagnostics :

Lors de l'action de sécurité initiale, tous les produits affectés ont été placés en quarantaine.

De plus, en janvier 2018, RTD est revenu à un assemblage manuel de tous les distributeurs de réactifs.

Suite aux conclusions finales des investigations, RTD a donc décidé d'étendre la liste des produits affectés aux distributeurs prévus pour être actionnés plus de 50 fois et ceux contenant des émulsifiants et assemblés selon un processus automatique avant janvier 2018.

Mesures à prendre par les utilisateurs :

Si votre laboratoire utilise des contrôles sur chaque lame en routine, ou des essais dans lesquels les témoins biologiques internes sont toujours présents (par exemple Her2 Dual ISH) ou des témoins biologiques internes (par exemple CINtec PLUS), ce dysfonctionnement était détectable et ne nécessite pas de contrôle rétrospectif. Les produits affectés indiqués dans la liste en annexe ne doivent plus être utilisés à des fins de diagnostic clinique.

Si vous n'utilisez pas ces contrôles, veuillez suivre les directives de cette action de sécurité.

Vous devez tout d'abord vérifier si votre laboratoire a en stock un ou plusieurs lots indiqués dans la colonne « Nouveaux lots affectés » cités dans l'annexe. **Tout lot affecté qui serait en stock ne doit plus être utilisé à des fins de diagnostic clinique.**

De plus, si vous deviez encore avoir en stock des produits indiqués dans la colonne « Lots affectés initialement », vous ne devez plus les utiliser pour du diagnostic clinique. La notification de sécurité initiale recommandait de n'utiliser ces lots affectés que si un contrôle positif était présent sur la lame patient car il n'y avait pas suffisamment de produits de remplacement disponibles à ce moment-là. De nouveaux lots sont désormais disponibles pour ces produits et doivent être utilisés à la place des lots affectés, excepté pour la sonde **INFORM HPV III Family 16 Probe (B)**.

En raison d'une rupture de stock de la sonde **INFORM HPV III Family 16 Probe (B)**, vous pouvez continuer à utiliser lot affecté (**LOT Y19417**) si vous utilisez des contrôles de tissu positif et négatif, sur chaque lame avec l'échantillon patient, afin de s'assurer que les réactifs et l'automate fonctionnent correctement.

Des tissus de type CIN2, CIN3 et carcinome cervical HPV positif, peuvent être utilisés comme contrôles positifs. Du tissu cervical squameux normal peut être utilisé comme contrôle négatif. Si vous êtes actuellement en rupture de stock pour la sonde **INFORM HPV III Family 16 Probe (B)**, notre Assistance téléphonique peut vous assister afin de trouver une solution alternative comme par exemple le kit **CINtec Histology** de Roche.

Dans l'intérêt de la sécurité du patient et pour identifier d'éventuelles erreurs diagnostiques résultant de l'usage de produits potentiellement affectés, RTD recommande une lecture rétrospective des lames et un retesting des cas cliniques impliquant l'usage de distributeurs contenus en annexe dans la colonne « Nouveaux lots affectés », en accord avec les procédures de votre structure.

Le cadre de la relecture et du retesting est à la discrétion médicale de chaque laboratoire, mais devrait inclure au minimum les tests utilisés comme seuls déterminants pour les traitements des patients et les prises de décision (par exemple Her2, ER/PR, ALK, PD-L1 (SP142), PD-L1 (SP263), C-Kit (9.7) etc.).

La revue des lames et le retesting ne sont pas nécessaires pour :

- 1) les laboratoires utilisant des contrôles sur chaque lame dans leur routine**
- 2) les essais dans lesquels les témoins biologiques internes sont toujours présents (comme par exemple Her2 Dual ISH)**
- 3) les cas individuels contenant des témoins biologiques internes**
- 4) les cas individuels qui ont déjà été revus et/ou retestés dans le cadre de la première action de sécurité de décembre 2017 (SBN-RTD-2017-001).**

L'ANSM a été informée de cette action de sécurité.

Par ailleurs, afin de nous permettre de vérifier la bonne réception de cette action de sécurité qui vous a été adressée par voie postale, nous vous demandons de **nous retourner l'accusé ci-joint dûment complété sous un délai de 10 jours.**

Nous tenons à vous présenter nos sincères excuses pour tout désagrément que ce dysfonctionnement peut entraîner.

Pour toute question complémentaire, vous pouvez nous contacter via cette adresse email spécifique meylan.sbn-rtd2017@roche.com ou joindre notre Assistance Téléphonique au 04 76 76 18 18.

Avec nos meilleures salutations,



Sylvie DREVET
Expert Affaires Réglementaires



Cathy DROUET
Chef de Produits

Annexe : liste des produits et lots concernés

Nom du Produit	Référence Produit	Nouveaux lots affectés	Lots affectés initialement
OptiView DAB IHC Detection Kit	06396500001	Y24225, Y25760, E00119	Y19271, Y11625, Y15571
ULTRAVIEW UNIVERSAL DAB DETECTION KIT	05269806001	Y22147, Y25695	Y09284, Y15384, Y18099, Y11687, Y11716, Y18069
iView DAB Detection Kit	05266157001	Y24245	Y11834
CINtec PLUS Cytology Kit (CE-IVD)	06889565001	-	Y14122, Y18107
OptiView Amplification Kit	06396518001	-	Y15435, Y19322
ultraView SISH DNP Detection Kit	05907136001	Y26299	-
Hematoxylin II	05277965001	-	Y10759, Y13938, Y17403
ISH iVIEW Blue Plus Detection Kit	05266181001	Y15410, Y24365	-
ANTI-PAN KERATIN Primary Antibody, 25mL	05266840001	Y21610	-
ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit	05269814001	Y15071, Y18053, Y22469	-
ISH Protease 3	05273331001	Y13927, Y18872, Y22569, Y25883	-
CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	05278392001	Y12992, Y18852, Y23051	-
CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	05278414001	Y18586, Y24472	-
VENTANA ISH iView Blue Detection Kit	05278511001	Y15105, Y22455	-
INFORM HPV III Family 16 Probe (B)	05278856001	Y19417	-
VENTANA anti-Helicobacter Pylori (SP48) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	06425623001	Y12986, Y24119, Y16912Z	-

SD/DB/068_18

5/5

Roche Diagnostics France

2, avenue du Vercors
CS60059
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

