

13.08.2018 r.

Szanowni Użytkownicy serii XN,

Informujemy o zaobserwowaniu niewykrycia eozynofili na analizatorach serii XN. Aby rozwiązać Państwa obawy w tej sprawie, przedstawiamy Państwu podsumowanie zaistniałej sytuacji, kliniczną ocenę przypadku dokonaną przez Sysmex Europe GmbH i poprawę oprogramowania zaplanowaną przez producenta Sysmex Corporation Japan.

W niektórych przypadkach w analizatorach serii XN eozynofile (EO) wykazują nieprawidłowe sygnały światła rozproszonego bocznie i/lub natężenia fluorescencji, spowodowane funkcjonalnym stanem tych komórek, takim jak aktywacja lub degranulacja. Potencjalnie powoduje to interferencje w oprogramowaniu analizatorów i jednoznacznej klasyfikacji populacji eozynofili. Co prowadzi do wyniku  $EO = 0,00 \times 10^9/l$ , podczas gdy mikroskopowa ocena próbki ujawniła liczbę  $EO > 0,00 \times 10^9/l$ .

Z wyżej wymienionych przypadków zgłoszonych do Sysmex Europe GmbH, które zawierały dane referencyjne dla porównania, większość posiadała fizjologiczne stężenie EO. Przypadki łagodnej lub ciężkiej eozynofilii (liczba  $EO > 1,5 \times 10^9/L$ ), a tym samym o potencjalnym znaczeniu klinicznym, zostały ocenione przez Sysmex Europe GmbH przy wsparciu zewnętrznego specjalisty do spraw medycznych. W tej ocenie stwierdzono, że wszystkie ciężkie przypadki eozynofilii i większość łagodnych przypadków eozynofilii wykazały inne nieprawidłowości, wskazane przez ilościowe lub jakościowe flagi generowane przez analizator.

Niemniej jednak do każdego laboratorium należy ocena konieczności określenia odpowiednich działań następczych w odniesieniu do próbek z  $EO = 0,00 \times 10^9/L$  zgodnie ze standardową procedurą i adekwatnych do badanej populacji pacjentów.

Zapewniamy, że traktujemy ten problem bardzo poważnie i producent Sysmex Corporation Japan, z wysokim priorytetem pracuje nad rozwiązaniem. Sysmex Europe GmbH przewiduje wydanie wersji oprogramowania z ulepszonym algorytmem w 2018 roku.

Prosimy o cierpliwość i dziękujemy za wyrozumiałość do momentu dostępności poprawionego oprogramowania.

Z poważaniem,  
Dr Sinem Yaman  
Wiceprezes RA QA  
Sysmex Europe GmbH

Sysmex Europe GmbH · Bornbarch 1 · 22848 Norderstedt · Germany

## To whom it may concern

**Sysmex Europe GmbH**  
Bornbarch 1  
22848 Norderstedt, Germany  
Phone +49 40 52726-0  
Fax +49 40 52726-100  
info@sysmex-europe.com

July 04, 2018

Dear Valued Customer,

We would like to inform you about observations of undetected eosinophils on XN series analysers. To assuage your concerns regarding the matter, we provide you with a summary of the background, clinical case assessment performed by Sysmex Europe GmbH and the software improvement scheduled by the manufacturer, Sysmex Corporation Japan.

In certain cases, on XN series analysers, eosinophils (EO) show an abnormal side scatter and/or fluorescence intensity based on the functional state of the cells such as activation or degranulation. This potentially interferes with the analysers' software to clearly classify the eosinophil population. Thus, resulting in a count of  $EO = 0.00 \times 10^9/L$ , whereas a microscopic evaluation of the sample revealed a count of  $EO > 0.00 \times 10^9/L$ .

Of the aforementioned cases reported to Sysmex Europe GmbH that included reference data for a comparison, the majority had physiological EO counts. Cases with a mild to extreme eosinophilia (count of  $EO > 1.5 \times 10^9/L$ ), and hence of potential clinical relevance, were assessed by Sysmex Europe GmbH with the support of an external professional medical advisor. This assessment concluded that all severe eosinophilia cases and most of the mild eosinophilia cases showed other abnormalities, indicated by quantitative or qualitative flags generated by the analyser.

Nevertheless, it is up to each laboratory to evaluate the need to set up a suitable follow-up for samples with  $EO = 0.00 \times 10^9/L$  according to its standard procedure and the patients received.



Please be ensured that we take this issue very seriously and the legal manufacturer Sysmex Corporation Japan is working on an improvement with high priority. Sysmex Europe GmbH expects the release of the software version with the improved algorithm in 2018.

We request and thank you for your kind understanding and patience until the improved software is available.

Sincerely yours,

A handwritten signature in blue ink is written over the Sysmex logo and the company name. The signature is a cursive-style name, likely "Sinem Yaman".

sysmex  
Sysmex Europe GmbH  
Bornbarney 1  
22848 Nordersiedt

Dr. Sinem Yaman  
Vice President RA QA  
Sysmex Europe GmbH

N/Réf : Déclaration d'incident de réactovigilance n° R1802734/YBO 201807  
Objet : Information sécurité relative aux analyseurs de la gamme XN

Très cher client,

Nous souhaitons partager avec vous une information concernant les analyseurs de la gamme XN et la possibilité dans certaines circonstances d'une non détection des éosinophiles.

Afin de répondre à votre questionnement, nous vous fournissons un résumé du contexte, la conclusion de l'analyse des cas effectuée par Sysmex Europe GmbH (SEG) ainsi que les actions en cours chez le fabricant, Sysmex Corporation Japon, en vue d'améliorer la détection des éosinophiles.

Dans certains cas, avec les analyseurs de la gamme XN, les éosinophiles (EO) présentent une diffusion latérale et / ou une intensité de fluorescence anormales. Ce positionnement anormal du nuage est lié à l'état fonctionnel des cellules tel que l'activation ou la dégranulation. Cela interfère potentiellement au niveau du logiciel des analyseurs pour classer clairement la population d'éosinophiles. Ainsi, il en résulte un compte d'EO =  $0,00 \times 10^9 / L$ , alors qu'une revue microscopique de l'échantillon révélerait un compte d'EO  $> 0,00 \times 10^9 / L$ .

Parmi les cas susmentionnés signalés à SEG qui incluaient des données de référence pour une comparaison, la majorité avait des dénombrements d'EO physiologiques. Les cas d'éosinophilie modérée à sévère (nombre d'EO  $> 1,5 \times 10^9 / L$ ), et donc potentiellement cliniquement pertinents, ont été évalués par SEG avec l'aide d'un conseiller médical professionnel externe. Cette évaluation a montré que tous les cas d'éosinophilie sévère et la grande majorité des cas d'éosinophilie modérée présentaient d'autres anomalies détectées par des alarmes quantitatives et qualitatives déclenchées par l'analyseur de la gamme XN.

Néanmoins, il est du ressort de chaque laboratoire d'évaluer le besoin d'un suivi d'échantillons avec un compte d'EO =  $0,00 \times 10^9 / L$  en accord avec ses procédures standards et avec sa patientèle.

Soyez assurés que nous prenons ce problème très au sérieux et que le fabricant légal Sysmex Corporation Japon travaille sur une amélioration avec une haute priorité. SEG attend la disponibilité d'une version de logiciel avec un algorithme amélioré en 2018.

Nous vous remercions pour votre compréhension et votre patience jusqu'à ce qu'une amélioration logicielle soit disponible.  
L'ANSM a été informée de cette action corrective.

Cordialement,  
Sysmex Europe GmbH

Norderstedt, 13.07.2018

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Kröger", with a long horizontal stroke extending to the right.

Thomas Kröger  
Director Regulatory Affairs