Numéro unique de document :

Date document : 11/06/2015

Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

**CSST «dispositifs médicaux de diagnostic in vitro impliqués dans le
calcul de risque de la trisomie 21 fœtale »**

Séance du jeudi 8 juin 2015 de 14h00 à 17h00 en salle A224 – Bâtiment A

Noms des participants	Membres/ secrétaire	Présent	Absent/ excusé
Nicolas FRIES	Membre	Présent	
Than Maï LE VAN	Membre	Présent	
Damien MATHONNET	Membre	Présent	
Françoise MULLER	Membre	Présent	
Laurent SALOMON	Membre	Présent	
Nicolas THEVENET	Secrétaire	Présent	
Thierry SIRDEY	Evaluateur	Présent	
Marianne DESCHENES	Evaluateur	Présent	
Gaëlle LE BRUN	Evaluateur	Présent	
Michèle NOEL	Evaluateur	Présent	
Sophie NOGARET	Evaluateur	Présent	

Points	Sujets abordés	Action
1.	Introduction – déclarations publiques d'intérêts	
2.	Présentation des données du dossier PAPP-A Immulite (SIEMENS)	Pour discussion
3.	Questions soumises au CSST sur le dossier PAPP-A Immulite	Pour avis
4.		

Déroulement de la séance

1. Introduction – déclarations publiques d'intérêts

2. Présentation des données du dossier PAPP-A Immulite (SIEMENS) Pour discussion

Depuis 2013, l'analyse des résultats du Contrôle national de qualité (CNQ) montre que l'écart observé pour le dosage de PAPP-A par le système SIEMENS tend à s'accroître. L'analyse des résultats d'autres contrôles externes de la qualité (UK NEQAS et Probioqual) montre le même type de biais pour le système SIEMENS.

Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place avec des experts plusieurs études afin de comprendre l'origine de ces biais.

Récapitulatif et rationnel des études menées :

- Suite aux biais constatés lors des diverses opérations du CNQ, l'ANSM a initié avec ses experts une étude de comparaison SIEMENS/ PERKIN ELMER – juillet 2014 : L'étude a consisté à comparer les résultats de routine de 100 échantillons individuels principalement dosés frais sur le système PERKIN ELMER et les résultats des mêmes échantillons conservés à -20°C en sérothèque depuis plus de 2 mois et dosés sur le système SIEMENS.
- Compte tenu du nombre de cas discordants observés dans cette étude (n=22), l'ANSM a mis en place avec ses experts une étude de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER sur échantillons frais (n=49) entre sept 2014 et février 2015.
- Les résultats préliminaires de cette comparaison sur échantillons frais (n=28, septembre 2014) montraient des écarts moindres entre les deux techniques. Afin de vérifier l'effet de la congélation à -20°C sur la PAPP-A, l'ANSM a demandé en octobre 2014 à l'ensemble des biologistes agréés de redoser des échantillons de leur sérothèque après 12 mois de congélation. Les résultats ont montré une augmentation significative des résultats obtenus avec le système SIEMENS après « congélation à -20°C pendant au moins 12 mois » non retrouvée avec les 3 autres systèmes.
- Dans ce contexte, l'Agence de la Biomédecine (ABM) et le président de la base BioNuQal ont été sollicités pour évaluer l'éventuel impact des biais analytiques observés sur le dépistage de la trisomie 21 en France. Selon les données ABM et BioNuQal, le système SIEMENS n'a pas montré d'écarts de performance significatifs par rapport aux autres systèmes.

Premiers éléments transmis par SIEMENS :

Entre septembre 2014 et décembre 2014, de nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant. SIEMENS a notamment transmis à l'ANSM les histogrammes de distribution des log de MoM PAPP-A Prisca 2012 et 2013 (extrait courrier SIEMENS du 19/09/2014) et les moyennes de MoM PAPP-A Prisca 2011-2014 (extrait courrier SIEMENS du 15/10/2014) qui correspondaient aux valeurs attendues. SIEMENS s'est également engagé à mettre en place des contrôles pour vérifier les performances de son dispositif.

Décision de police sanitaire :

En l'absence d'explication objective de la part du fabricant pour les biais observés, le Directeur Général de l'ANSM a signé le 29 janvier 2015 une décision de police sanitaire imposant à SIEMENS un délai de 3 mois pour fournir ces éléments d'explication.

SIEMENS a transmis pendant ce délai de nouvelles données :

- o Etude de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER - données du 26/02/2015
- o Synthèse des données SIEMENS sur la conservation des échantillons
- o Etude sur la stabilité des échantillons J0 J1 J5 – données du 26/02/2015
- o Etude de la commutabilité des échantillons du CNQ _ données du 26/02/2015
- o Réactions croisées avec les différentes formes de PAPP-A et la ProBMP

Conclusions de SIEMENS à l'issue du délai de 3 mois :

SIEMENS a adressé le 29 avril un dossier synthétisant les remarques et conclusions de SIEMENS concernant les biais analytiques observés par leur dispositif PAPP-A Immulite.

Données complémentaires :

Afin d'expertiser les données de commutabilité des échantillons du CNQ transmis par SIEMENS, l'ANSM a nommé un expert externe. Son avis est transmis aux membres du CSST.

CSST

L'ANSM a créé en février 2015 un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) intitulé « Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro impliqués dans le calcul de risque de la trisomie 21 fœtale ». Cinq membres ont été nommés. Le CSST s'est réuni une première fois le 16 avril 2015, afin que l'ANSM présente les premières données du dossier.

L'avis du CSST est aujourd'hui demandé sur les conclusions de SIEMENS rapportées dans le dossier adressé à l'ANSM le 29 avril 2015, sur la base notamment des données transmises pour la séance du 16 avril 2015, du rapport de l'expert externe en date du 19 mai 2015 et sur le dossier SIEMENS du 29 avril 2015. Cet avis sera transmis au Directeur Général de l'ANSM.

3. Questions soumises aux CSST sur le dossier PAPP-A Immulite Pour avis

Echanges avec les membres du CSST, recueil des avis :

- 1) **P1/107 : Siemens concludes that the data supports the continued use of the IMMULITE PAPP-A assay in First Trimester screening, with no adverse impact on individual patient results when samples are handled according to the Instructions For Use. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?**

Voir question 11

- 2) **P6/107 : The data summarized above in figures 4 and 5 demonstrates that pooled patient sera is stable for up to 6 days at -20°C and at 2-8°C. Storage conditions above 2-8°C, extended storage at -20°C and multiple freeze thaw cycles lead to an increase in PAPP-A dose. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?**

L'avis demandé aux experts porte sur les études de conservation des échantillons présentées par SIEMENS. Les données indiquent que les concentrations de PAPP-A augmentent après congélation de l'échantillon : augmentation proche de 20% après 1 an à -20°C proche de 10% après 6 jours à -20°C, entre 2 et 10% à 4°C.

Il est rappelé que la notice d'utilisation du dispositif mentionne que les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 24h à 4°C et 2 mois à -20°C pour le dosage.

Les experts précisent les points suivants :

- o une augmentation de 10% est biologiquement non négligeable et pourrait avoir un impact sur le résultat rendu à la patiente,
- o les études rapportées sur les figures 4 et 5 ont été réalisées sur des pools de patientes, or il aurait été préférable de tester des échantillons individuels,

- compte tenu des conditions de conservation prévues dans la notice, il aurait été préférable de vérifier la conservation des échantillons sur une durée plus longue (au moins 2 mois à -20°C)

Avis rendu : Le CSST n'est pas d'accord avec SIEMENS qui conclut à la stabilité des sérums de patients poolés jusqu'à 6 jours de congélation à -20°C. (Unanimité, 5/5)

- 3) **P 10/107 : Siemens root cause investigation concludes, after collection of the sample and beyond 24 hours at 2-8°C or beyond 2 months at -20°C the PAPP-A protein, which is a tetramer made of a 2:2 complex of PAPP-A and proMBP, has a modified structure which impacts directly on the binding of the antibodies used within the Siemens IMMULITE PAPP-A assay. This enhanced reactivity, due to the fact that the change in conformation of the protein makes the antigenic sites more accessible to the assay antibodies leads to increased detection of the protein and so increases the signal obtained. Independent studies show that this phenomenon is reproducible and the increase of the signal represents an overestimation of the dosage of between 10% and 40% depending on the conditions of handling and storage. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?**

L'avis demandé aux experts porte sur les études fournies par SIEMENS concernant la stabilité de la PAPP-A dans les échantillons.

Selon les experts, les données fournies détaillent la structure tridimensionnelle de la PAPP-A rapportée dans la littérature, elles décrivent également l'immunoréactivité des anticorps du système IMMULITE PAPP-A vis-à-vis des différentes parties de la molécule y compris dans des conditions de non-réduction et de réduction (figures 6 et 7) et des conditions de stress (figures 8 et 9). En conditions de stress (6 jours à 37°C), SIEMENS montre que l'immunoréactivité des anticorps de capture et de détection est augmentée, cette augmentation serait liée à une exposition plus importante des régions reconnues par les anticorps IMMULITE PAPP-A. Selon le fabricant, la littérature rapporte que des augmentations de 10 à 40% peuvent se produire selon les conditions de conservation de la molécule. Les données bibliographiques prouvant cette affirmation ne sont pas fournies.

Avis rendu : Le CSST n'est pas d'accord avec SIEMENS qui affirme que les échantillons conservés au-delà de 24h à 4°C et au-delà de 2 mois à -20°C subissent des modifications conformationnelles car les études fournies n'ont pas été réalisées dans les conditions de conservation citées, ni pour la température de conservation (congélation notamment), ni pour la durée. (Unanimité, 5/5)

- 4) **P12/107 : the bias observed with the CNQ survey is due to the non-commutability of the proficiency samples with the IMMULITE PAPP-A test. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?**

Les documents fournis par SIEMENS ainsi que l'avis de l'expert externe sont discutés.

Avis rendu : Le CSST n'est pas d'accord avec SIEMENS concernant la non-commutabilité des échantillons du CNQ, explicitant que conformément à l'avis de l'expert externe, les résultats obtenus ne permettent pas de conclure sur ce point, même si l'étude menée est conforme au guideline EP14-A3 « Evaluation of Commutability of Processed Samples ; Approved Guideline – Third Edition (August 2014) ». (Unanimité, 5/5)

- 5) **P11-12/107 : " The approaches to the management of survey schemes where non commutability is demonstrated include utilising a peer group mean for the target value, with limits based on the acceptable clinical variation. Likewise, a single target value with acceptability limits can be applied which allows for both the clinical variation and the expected magnitude of survey sample bias. UKNEQAS utilise a peer group mean for determination of PAPP-A dose performance and a single target value method with acceptance limits for the MoM result." SIEMENS propose Utilisation of a peer group mean for determination of PAPP-A dose performance and a single target value method with acceptance limits for the MoM result. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?**

Compte tenu des biais constatés, SIEMENS souhaiterait que les résultats du CNQ soient analysés par groupe de pairs. L'ANSM précise que les résultats des laboratoires sont traités pour l'ensemble des techniques puis par groupe de pairs.

Avis rendu : Le CSST est d'accord pour que les résultats des opérations du CNQ continuent à être analysés notamment par groupe de pairs. (Unanimité, 5/5)

6) P12/107 : From both studies (Appendix 10) Siemens concludes that the performance of these two methods with fresh samples is comparable and the IMMULITE PAPP-A assay performs as expected in clinical practice. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?

Les experts remarquent que les résultats des MoM sont particulièrement dispersés et répartis de façon inhomogène sur la gamme. Les données présentées montrent effectivement des résultats avec un biais moins prononcé en MoM que pour les concentrations. Le CSST regrette que les figures rapportent des MoM corrigés et non des MoM bruts. L'ANSM pourrait demander ces figures à SIEMENS.

Avis rendu : Le CSST ne peut pas conclure concernant la comparaison des mesures pour les échantillons frais SIEMENS vs PERKIN ELMER car d'une part les résultats prononcés ne sont pas parfaitement corrélés y compris en MoM et d'autre part ils sont assez différents de ceux obtenus en comparant les résultats de l'étude Clément (SIEMENS)/Robert Debré (PERKIN ELMER) - septembre 2014- février 2015 (cf doc envoyés pour le CSST du 18 avril 2015) (Unanimité, 5/5)

7) P16/107 : The results of the performance of the device indicate that the test complies with the specifications and that there has been no change in performance over time. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?

Avis rendu : Sur la base des données fournies le CSST est en accord avec SIEMENS sur le fait que le dispositif IMMULITE PAPP-A est resté stable en termes de performance depuis le lot 404 car l'échantillon du contrôle de qualité interne utilisé pour la libération de lot et congelé à -70°C est resté dans les limites acceptables. (Unanimité, 5/5)

8) P17/107 : PAPP-A samples are stable when stored for up to 2 days at 2-8°C and for up to 2 months at -20°C. This is in alignment with the IMMULITE PAPP-A Instructions For Use. Les études fournies semblent-elles suffisantes au CSST pour prouver la stabilité des échantillons conservés congelés jusqu'à 2 mois à -20°C conformément à la notice? Le CSST est-il d'accord avec la conclusion de SIEMENS?

Selon les experts les études fournies ne peuvent pas répondre aux interrogations concernant la conservation des échantillons dans la mesure où les études ont été réalisées sur des pools de sérums et que les résultats transmis sont en contradiction avec ceux présentés aux figures 4 et 5 page 6.

Les experts souhaiteraient connaître l'origine des échantillons testés. Si les échantillons testés ont été préalablement congelés cela pourrait expliquer les différences de résultats.

Avis rendu : Le CSST s'accorde à dire que les études fournies ne sont pas suffisantes pour prouver la stabilité des échantillons conservés jusqu'à 24 heures à 4°C ou congelés jusqu'à 2 mois à -20°C conformément aux indications de la notice. Le CSST n'est pas d'accord avec SIEMENS qui indique que la congélation de petite durée (jusqu'à 5 jours) n'a pas d'impact sur les résultats des dosages. (Unanimité, 5/5)

9) P18/107 : Sample Dilution. Les études concernant la dilution semblent-elles suffisantes au CSST pour montrer qu'une dilution au 1/3 est acceptable? Le projet de SIEMENS pour une communication aux utilisateurs, indiquant qu'il faut privilégier les dilutions au 1/3 plutôt qu'au 1/10 semble-t-il adapté au CSST ?

Le CSST précise que quel que soit l'analyte à doser, la dilution au 1/3 présente de meilleures performances que celle au 1/10.

Avis rendu : Le CSST convient que la dilution au 1/3 est acceptable mais hors sujet dans le contexte du dossier. Le CSST souhaiterait qu'une vraie étude de linéarité soit réalisée à partir

de sérums compris dans la plage de mesure définie dans la notice (<10mUI/ml) avant que SIEMENS communique fermement aux utilisateurs de diluer au 1/3. (Unanimité, 5/5)

10) P19/107 : Vigilance cases (réactovigilance) : Based on the data reviewed, there is no evidence of an instrument malfunction, the assay and the PRISCA software are performing as expected; and the absence of a product problem is confirmed. . Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?

L'analyse des cas de réactovigilance n'a pas abouti. En effet, si le fabricant a émis l'hypothèse de la présence d'une substance interférente, les faibles volumes d'échantillon restants n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse.

Par ailleurs, un des membres du CSST rappelle que compte tenu de la sensibilité du dépistage de la T21 par les MSM et la CN (environ 80%), il existe des cas de faux négatifs pour chacun des 4 systèmes du marché.

Avis rendu : Le CSST précise que les investigations présentées ne permettent pas de conclure (Unanimité, 5/5)

11) P20/107 (idem p1/107) : Siemens concludes that the data supports the continued use of the IMMULITE PAPP-A assay in First Trimester screening, with no adverse impact on individual patient results when samples are handled according to the Instructions For Use. Le CSST est-il d'accord avec cette conclusion?

Les experts réalisent un bilan des données qui leur ont été transmises.

Il apparaît principalement qu'un biais est observé après congélation des échantillons. Le fabricant précise que ce biais pourrait être dû à un changement de conformation tridimensionnelle de la molécule. Cependant les études fournies n'ont pas été réalisées après congélation ce qui ne permet pas de conclure sur les causes exactes des biais constatés. Les biologistes du CSST indiquent qu'en pratique courante les échantillons de patientes sont majoritairement congelés puisque l'autre marqueur sérique dosé pour le calcul de risque du 1^{er} trimestre, la bHCG, est très fragile. Les prélèvements sont donc congelés la plupart du temps avant dosage.

Compte tenu de la prévalence de la trisomie 21 fœtale, l'impact d'un biais sur la PAPP-A serait faible mais non nul, il pourrait exister mais ne pas être mesuré par les outils dont disposent aujourd'hui les institutions et les professionnels pour suivre les performances du dépistage dans la population générale.

Par ailleurs, le CSST précise que la participation au CNQ est obligatoire et que les échantillons à doser sont obligatoirement des échantillons qui ont déjà été congelés, ce qui pose un problème d'une part, pour les biologistes utilisant le système SIEMENS qui présentent donc des écarts avec des surestimations de la PAPP-A par rapport aux autres techniques depuis plusieurs années, et d'autre part, par rapport aux autres biologistes qui voient les concentrations moyennes toutes techniques modifiées par les résultats du groupe SIEMENS.

De même, la dispersion importante des résultats du système SIEMENS constatés dans plusieurs études du dossier aggrave le problème analytique constaté suite à la congélation des échantillons.

Cependant, le CSST souligne que quelques points sont rassurants dans ce dossier : le suivi des MoM de PAPP-A pour le club utilisateurs SIEMENS reste centré autour de 1. De même, les données de l'ABM et du Club BioNuqual ne montrent pas de biais du système SIEMENS par rapport aux autres systèmes. Les biologistes précisent que les données de l'ABA (association des biologistes agréés) ne font pas apparaître d'écarts non plus.

Avis rendu : Dans ce contexte, les membres du CSST ne sont pas d'accord avec le fabricant qui affirme que les données confirment que le dispositif peut continuer à être utilisé pour le dépistage au 1^{er} trimestre sans impact sur les résultats individuels, lorsque les échantillons sont manipulés selon les conditions prévues dans sa notice d'utilisation. (Unanimité, 5/5)

12) L'ensemble des données fournies permet-il de montrer que le dispositif PAPP-A SIEMENS fonctionne conformément aux performances assignées par son fabricant et conformément à l'état de l'art, c'est-à-dire avec des performances proches des autres dispositifs du marché ?

Avis rendu : Les membres du CSST concluent que le dispositif PAPP-A SIEMENS ne fonctionne pas conformément aux performances assignées par son fabricant. Compte tenu que les 3 autres systèmes du marché ne semblent pas rencontrer ce problème de surestimation de la PAPP-A après congélation, les membres estiment que le dispositif n'est pas conforme à l'état de l'art concernant ce point. (Unanimité, 5/5)

13) Le CSST recommande-t-il de laisser le dispositif sur le marché sans limitation des conditions d'utilisation ?

Avis rendu : Le CSST ne recommande pas de laisser le dispositif sur le marché sans limitation des conditions d'utilisation. (Unanimité, 5/5)

14) Le CSST recommande-t-il de laisser le dispositif sur le marché mais de limiter les conditions d'utilisation du dispositif ? Selon quelles conditions, le cas échéant ?

Avis rendu : Le CSST recommande de laisser le dispositif sur le marché mais de limiter son utilisation aux seuls prélèvements non préalablement congelés. (Unanimité, 5/5)

15) Le CSST recommande-t-il de suspendre la mise sur le marché du dispositif ? Quelles seraient alors les conditions de remise sur le marché ?

Avis rendu : Le CSST ne recommande pas de suspendre la mise sur le marché du dispositif compte tenu de l'absence de biais constaté dans les données de l'ABM et du Club BioNuqual (Unanimité, 5/5)

16) Le CSST souhaite-il émettre d'autres recommandations ?

Le CSST insiste sur la nécessité de mesurer les performances du dépistage de la trisomie 21 fœtale en population générale avec des outils de mesure plus performants.

Le Directeur de la DMDPT informe les membres du CSST que le compte rendu de la réunion leur sera adressé pour validation et que leurs avis seront ensuite rapportés au Directeur Général de l'ANSM pour envisager les actions à mener. Les experts seront tenu informés.

La séance a été enregistrée. Cependant suite à un problème technique l'enregistrement audio n'a pas fonctionné.