

DECISION DE POLICE SANITAIRE du **17 SEP. 2015**

***Fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé PAPP-A IMMULITE fabriqué par la société SIEMENS***

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

**Vu** la directive 98/79/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;

**Vu** la cinquième partie du code de la santé publique (CSP), **et** les articles L. 6221-9 et L. 6221-10 du même code ;

**Vu** l'arrêté du 9 novembre 2004 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et définies aux articles R.5221-15 et R.5221-16 du CSP ;

**Vu** l'arrêté du 9 novembre 2004 précisant les modalités d'application des procédures définies aux articles R.5221-23 à R.5221-28 du CSP et relatives à l'évaluation de la conformité des DMDIV aux exigences essentielles de santé et de sécurité ;

**Vu** l'arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 ;

**Vu** les opérations 13T211, 13T212, 14T211 et 14T212 du Contrôle national de Qualité (CNQ), relatives aux marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 ;

**Vu** les opérations de contrôles externes de qualité Probioqual 14BD01/2, 14BD03/4 et 14BD05/6 ;

**Vu** les observations faites par l'ANSM en juillet 2014 sur 100 échantillons ;

**Vu** l'étude complémentaire réalisée en septembre 2014 par un expert de l'ANSM portant sur des contrôles réalisés sur sérums frais, comparant le système SIEMENS à un autre système présent sur le marché français ;

**Vu** l'étude menée par l'ANSM en octobre 2014 sur la conservation des échantillons à -20°C après un an de congélation sur l'ensemble des produits mis sur le marché ;

**Vu** les courriers adressés par SIEMENS à l'ANSM les 26/09/2014, 15/10/2014, 20/10/2014, 29/10/2014, 31/10/2014, 14/11/2014, 21/11/2014, 19/12/2014 et 09/02/2015 ;

**Vu** les réponses apportées par la société Siemens lors de la réunion qui s'est tenue dans les locaux de l'ANSM du 12 janvier 2015, et par courrier du 15 janvier 2015 ;

**Vu** la décision de police sanitaire « fixant des conditions particulières de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé PAPP-A IMMULITE fabriqué par la société SIEMENS » du 29 janvier 2015 ;

**Vu** les réponses apportées par la société Siemens dans son courrier du 29 avril 2015 ;

**Vu** le compte-rendu de la réunion du Comité scientifique spécialisé temporaire Trisomie 21 de l'ANSM du 8 juin 2015 ;

**Vu** les éléments apportés par la société SIEMENS lors de la réunion qui s'est tenue dans les locaux de l'ANSM du 4 août 2015, et par courrier du 10 août 2015 ;

**Considérant** que le produit dénommé « *PAPP-A IMMULITE* » est un dispositif médical de diagnostic in vitro de dosage de la PAPP-A, un des deux marqueurs sériques maternels du dépistage de la trisomie 21 fœtale au 1<sup>er</sup> trimestre ;

**Considérant** que les résultats des dosages de PAPP-A influencent le calcul effectué pour évaluer le risque qu'encourt un fœtus d'être trisomique 21 ;

**Considérant** qu'en cas d'erreur de dosage de la PAPP-A, le risque calculé est modifié ;

**Considérant** que le diagnostic prénatal de trisomie 21 repose sur une amniocentèse ;

**Considérant** qu'en cas de surestimation de la PAPP-A, le risque calculé est diminué ; que le résultat du dépistage peut donc potentiellement être faussement rendu non à risque ;

**Considérant** qu'en cas de résultat rendu non à risque, l'amniocentèse n'est pas proposée à la femme enceinte ;

**Considérant** que les laboratoires de biologie médicale participent à des évaluations externes de la qualité ;

**Considérant** les écarts constatés lors des dernières opérations de contrôle national de qualité (CNQ) menées par l'ANSM sur des échantillons congelés ; qu'en effet, l'opération 14T211 du CNQ réalisée en mai 2014, relative aux marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 a montré, concernant les dosages effectués avec le « *PAPP-A IMMULITE* » de la société SIEMENS, d'une part des résultats (en concentration et multiple de la médiane (MoM)) augmentés, et d'autre part des calculs de risque significativement plus faibles par rapport aux autres systèmes utilisés sur le territoire national ;

**Considérant** que les opérations de contrôles externes de qualité Probioqual 14BD01/2, 14BD03/4 et 14BD05/6 ont également montré que les résultats des dosages de PAPP-A (en concentration et MoM) effectués avec le « *PAPP-A IMMULITE* » de la société SIEMENS, étaient supérieurs aux dosages effectués avec les autres systèmes ;

**Considérant** que l'ANSM a observé en juillet 2014 sur 100 échantillons individuels, que les dosages de PAPP-A (en concentration et MoM) étaient globalement plus élevés avec le système « *PAPP-A IMMULITE* » de la société SIEMENS sur des échantillons décongelés, qu'avec un autre système présent sur le marché français sur des échantillons frais ; qu'elle a également mis en exergue 22 conclusions discordantes en termes de risque ;

**Considérant** en outre que, selon l'étude menée par l'ANSM en octobre 2014, les dosages en concentration de PAPP-A effectués après un an de conservation des échantillons par congélation sont globalement plus élevés avec le « *PAPP-A IMMULITE* » de la société SIEMENS (+13%) qu'avec les autres DMDIV du marché (-6%, -2% et +4%) ;

**Considérant** que la notice du dispositif « *PAPP-A IMMULITE* » de la société SIEMENS prévoit que les échantillons de patientes ne peuvent être conservés plus de 24 h entre 2 et 8°C ou plus de 2 mois à -20°C avant le dosage; que ces délais reposent cependant, selon son fabricant, sur la littérature, sans qu'aucune étude spécifique réalisée avec le dispositif « *PAPP-A IMMULITE* » lui-même ne soit rapportée dans le dossier de conception ayant permis l'obtention du certificat de conformité du dispositif ;

**Considérant** que les 3 études complémentaires relatives à la conservation des échantillons à -20°C réalisées en 2014 et 2015 par la société SIEMENS montrent des résultats contradictoires;

**Considérant** que l'étude SIEMENS menée sur 98 échantillons dosés frais à J0 et après 5 jours de congélation à une température de -20°C montre une augmentation significative des concentrations de PAPP-A après congélation ;

**Considérant** en conséquence que les études fournies ne prouvent pas la stabilité des échantillons conservés congelés jusqu'à 2 mois à une température de -20°C telle qu'indiquée dans la notice et qu'elles ne démontrent pas non plus avec certitude que la congélation de courte durée (jusqu'à 5 jours) n'a pas d'impact sur les résultats des dosages ;

**Considérant** que les études visant à expliquer les raisons des augmentations de PAPP-A notamment sur échantillons congelés fournies par le fabricant ne permettent pas de conclure sur les causes exactes des biais constatés ;

**Considérant** que compte tenu de la prévalence de la trisomie 21 fœtale, l'impact d'un biais lié à l'utilisation du dispositif médical de diagnostic in vitro «PAPP-A IMMULITE », sur échantillons congelés serait faible mais non nul, et que celui-ci pourrait donc exister sans pouvoir être mesuré par les outils dont disposent aujourd'hui les institutions et les professionnels pour suivre les performances du dépistage dans la population générale ;

**Considérant** en conséquence, que le dispositif est mis sur le marché, distribué et utilisé alors que son utilisation peut conduire à une erreur dans le cadre du dépistage et du diagnostic de la trisomie 21 fœtale ;

**Considérant** qu'il appartient à la société SIEMENS, en qualité de fabricant responsable de la mise sur le marché, d'identifier et d'expliquer les causes des dérives et des résultats des contrôles ci-dessus décrits concernant son dispositif médical de diagnostic in vitro «PAPP-A IMMULITE », de démontrer la bonne conservation des échantillons à doser dans les limites de délais indiquées dans la notice et de proposer les mesures correctives adéquates ;

**Considérant** qu'en l'absence des éléments ci-dessus décrits, l'utilisation du dispositif médical de diagnostic in vitro «PAPP-A IMMULITE », doit être limitée aux prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h ;

## DECIDE

**Article 1** – L'utilisation du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé « PAPP-A IMMULITE » de la société SIEMENS est limitée aux prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h, pendant une durée maximale d'un an à compter de la publication de la présente décision.

**Article 2** – Dans le délai visé à l'article 1, la société SIEMENS est tenue de déterminer les causes des dérives et des résultats des contrôles ci-dessus décrits, et d'avoir mis en place les mesures correctives adéquates, permettant de garantir des performances conformes à celles mentionnées dans la notice du dispositif médical de diagnostic in vitro « PAPP-A IMMULITE », pour le dosage en routine des prélèvements congelés, ainsi que pour les échantillons de contrôle externe de qualité.

**Article 3** - La société SIEMENS est tenue d'informer sans délai les utilisateurs français de la présente décision.

**Article 4** - Le Directeur des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques et le Directeur de l'Inspection sont chargés de l'exécution de la présente décision.

Fait le 17 SEP. 2015

François HEBERT

Directeur général adjoint