



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Évaluation et Contrôle du Marché - DIV

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHÉ
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC
IN VITRO DE DOSAGE DE MUC-1/CA15-3
(version du 09/07/07)**

PLAN

I- Introduction-Problématique

II- Méthodologie

- 1- Groupe de travail-liste des experts**
- 2- Protocole de contrôle du marché**
- 3- Caractéristiques du panel**
- 4- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché**
- 5- Lieux d'exécution des dosages**

III- Résultats

- 1- Evaluation technique**
- 2- Evaluation des notices**

IV- Réponses des industriels

- 1- Procédure suivie**
- 2- Modifications et améliorations des dispositifs**
 - 2.1- Modifications techniques**
 - 2.2- Modifications des notices**

V- Discussion –Conclusions -Recommandations

ANNEXES

- Annexe I :** Liste des membres du groupe de travail
- Annexe II :** Protocole de contrôle du marché des réactifs de dosage MUC-1
- Annexe III :** Liste des dispositifs de dosage MUC-1 évalués
- Annexe IV :** Lieux d'exécution des dosages
- Annexe V :** Résultats détaillés de l'évaluation technique

I- Introduction-Problématique

Le CA 15.3 est un épitope de la polymorphic epithelial mucin (PEM). Cette mucine, membranaire, est codée par le gène MUC-1. La mucine MUC-1 est une glycoprotéine de poids moléculaire compris entre 300 et 450 kDa, caractérisée par un nombre variable de séquences répétées (de 30 à 90 fois selon les individus), d'où un important polymorphisme. Elle subit un clivage post-traductionnel suivi de la formation d'un hétérodimère avant sa fixation sur la membrane cellulaire.

La PEM est exprimée par tous les tissus épithéliaux glandulaires. Dans les cancers du sein, le gène MUC-1 est surexprimé en raison de l'absence de méthylation des séquences répétées, contrairement à ce qui est observé avec le gène des cellules mammaires normales.

L'antigène circulant est utilisé comme marqueur tumoral dans les cancers du sein. La complexité de la PEM a fait que différents épitopes plus ou moins structurellement proches du CA 15.3 ont été décrits sous diverses appellations (PUM, MAM-6, EMA, DF3 ...) à partir des différents anticorps obtenus contre cette mucine. Les dosages du marché fonctionnent avec des anticorps différents, le nom de l'antigène détecté dépend du couple d'anticorps utilisé. L'antigène CA 15-3 proprement dit est défini par deux anticorps monoclonaux : 115D8 et DF3. Des dosages d'antigènes proches, CA 27.29 (BR 27.29) et Can-Ag sont également proposés par certains dispositifs. Le nombre de séquences répétées étant variable selon les individus, le nombre d'épitopes disponibles l'est aussi. La stœchiométrie (c'est à dire la mesure des proportions quantitatives ou des rapports de masse) du dosage du CA 15.3 ne peut donc être connue avec précision et l'expression en unités internationales est impossible en l'absence de standard international.

Le dosage de MUC-1 est, en pratique, utilisé dans la surveillance des patientes afin de détecter les récidives et d'évaluer l'efficacité du traitement des formes avancées. Il n'est pas utilisable pour le dépistage du cancer du sein dans la population générale. Par contre, s'il est élevé au moment du bilan diagnostique d'un cancer du sein, il permet de corriger la classification en stades et la stratégie thérapeutique qui en découle.

Depuis plusieurs années, MUC-1 a fait l'objet d'opérations régulières de contrôle national de qualité ainsi que du contrôle européen Oncochek®. Ces contrôles attestent d'un problème analytique majeur. En effet, des résultats peuvent être rendus "normaux" ou élevés selon les trousseaux utilisés. Compte tenu de ce qui précède, un résultat erroné de MUC-1 peut avoir des conséquences cliniques importantes pour le patient:

- dans le cas de faux positifs , une batterie d'examen onéreux et désagréables sont prescrits tels scanner, TEP-Scan, cytoponctions ou échographie. Ces examens sont par ailleurs générateurs d'angoisse pour les patientes concernées.
- dans le cas de faux négatifs , l'impact clinique est important s'agissant d'une perte de chance puisque la patiente ne sera pas traitée ou bien sera traitée avec retard.

Dans les pays industrialisés, le cancer du sein touche une femme sur 9, c'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le nombre total de dosages de CA 15-3 s'élevait à plus de 390 000 en 2004 (soit plus de 7,4 millions d'euros). L'antigène CA 15-3 était le 4^{ème} acte prescrit par les oncologues et radiothérapeutes libéraux en 2004.

En 1997, un consensus de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) indiquait « après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe(s) d'appel(s) clinique(s), il est recommandé de ne pas pratiquer de dosage du CA15-3. Si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des rechutes, il n'est pas démontré en l'état actuel des connaissances, que leur traitement au stade infra-clinique améliore la survie ». La stratégie alors recommandée consistait à mesurer le CA 15-3 associé aux métastases pour suivre la réponse thérapeutique. Les cliniciens disposent maintenant de techniques d'imagerie et de traitements plus efficaces dont la mise en œuvre précoce devrait permettre une survie

plus longue des patientes. Ces progrès technologiques incitent une partie des cliniciens à utiliser les dosages de marqueurs sériques pour la surveillance du cancer du sein.

Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé un groupe de travail ayant pour objectif d'évaluer les performances des 15 dispositifs du marché afin de vérifier notamment la sensibilité et la spécificité cliniques.

Ce groupe de travail comprend 9 experts, dont le coordonnateur est le Docteur Marie-France PICHON.

II- Méthodologie

1- Groupe de travail - liste des experts

Un groupe de travail constitué de 9 experts, dont des biologistes et des oncologues cliniciens, a été mis en place. Le coordonnateur du groupe est le Docteur Marie-France PICHON. Les membres du groupe sont rapportés à l'annexe I.

La première réunion de travail s'est tenue le 12 juillet 2005. Elle a permis de définir les objectifs du groupe et d'évaluer la faisabilité d'une telle étude. Le 13 septembre 2005, le groupe de travail a finalisé le protocole d'évaluation des dispositifs du marché. La dernière réunion du groupe de travail du 5 octobre 2006 a permis de valider les résultats du contrôle avant envoi aux fabricants.

2- Protocole de contrôle de marché

Le protocole définitif est joint en annexe II. Il est le résultat du travail du groupe d'experts et des remarques des industriels à qui il a été soumis pour avis en décembre 2005. Le protocole définitif a été envoyé début mai 2006 aux industriels.

3- Caractéristiques du panel

Le panel est constitué de 120 échantillons sériques humains. Ces sérums ont été sélectionnés chez des patientes caractérisées selon des critères stricts d'anatomopathologie, d'imagerie et/ou d'arguments cliniques. Ils sont répartis en groupe :

- Groupe 1 « sans récurrence » : 35 échantillons individuels correspondant à des patientes atteintes de cancer du sein non métastatique (absence de récurrence indiquée par un suivi après traitement primaire supérieur ou égal à 4 ans)
- Groupe 2 « avec récurrence récente avérée » : 46 échantillons correspondant à un prélèvement contemporain d'une première métastase dont le diagnostic est avéré (prélèvement synchrone avec le diagnostic ou bien antérieur au diagnostic d'un maximum de trois mois).
- Groupe 3 « surexprimant MUC-1 » : 39 échantillons individuels correspondant à des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases prouvées (prélèvement ultérieur au diagnostic > 3 mois).

Remarque : concernant les groupes 2 et 3, l'affirmation d'une récurrence était basée sur toutes preuves cliniques, d'imagerie (radiographies standard, TDM, échographie, TEP-Scan, TEP-TDM), de cytologie (ponctions cutanées, ganglionnaires, sous scanner etc...) ou d'histologie (biopsies) ou après exérèse chirurgicale.

Des échantillons ont été exclus selon des critères détaillés dans le protocole (annexe II).

4- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché

L'étude présente les résultats de 15 dispositifs évalués. Certains dispositifs du marché n'ont pas été évalués en raison du volume limité des échantillons constituant le panel, et en raison de la mise sur le marché par leur fabricant de dispositifs utilisant les mêmes systèmes de dosages. Il s'agit de l'IMx CA 15-3 d'ABBOTT DIAGNOSTICS qui commercialise également les systèmes AXSYM CA 15-3 et ARCHITECT CA 15-3, et de l'ACS 180 CA 15-3 BR de BAYER DIAGNOSTICS qui commercialise également le système ADVIA CENTAUR BR.

La liste des dispositifs testés est présentée en annexe III.

5- Lieux d'exécution des dosages

Les lieux d'exécution de ces dosages sont mentionnés à l'annexe IV.

III- Résultats

Des courriers ont été adressés le 18 octobre 2006 aux industriels pour leur faire part des résultats obtenus et des conclusions relatives à l'évaluation technique et à l'évaluation des notices.

1- Evaluation technique

Les échantillons du panel ont été mesurés conformément aux indications du protocole et selon les conditions d'utilisation de chaque dispositif. Les résultats de dosage ont été classés en deux groupes : inférieurs ou supérieurs à la concentration de MUC-1 choisie comme valeur-seuil discriminante par chaque fabricant.

Le lot VIDAS de BIOMERIEUX testé lors de l'opération de contrôle a fait l'objet d'un retrait de la part du fabricant pour des raisons de réactovigilance. Les résultats de l'évaluation technique ne sont donc pas présentés car les échantillons n'ont pas pu être re-testés sur un nouveau lot en raison du volume trop faible des échantillons du panel.

Le tableau 1 suivant résume les résultats obtenus par l'ensemble des dispositifs testés :

Nom du réactif	seuil (U/ml)	Nb de patientes > seuil parmi les 35 patientes du groupe 1 (faux positifs)	Nb de patientes < seuil parmi les 37 patientes du groupe 3 (faux négatifs)	Nb de patientes < seuil parmi les 46 patientes du groupe 2
ROCHE DIAGNOSTIC - ELECSYS CA 15-3 II	25	1	0	0
CIS BIO - ELSA CA 15-3	30	0	0	2
DIA SORIN - LIAISON CA 15-3	30	0	0**	0**
DIA SORIN - CA 15-3 IRMA	28	0	0	6
BRAHMS - CA 15.3 KRYPTOR	30	0	0	0
ABBOTT - AXSYM CA 15-3	31,3	0	0	0
ABBOTT - ARCHITECT CA 15-3	31,3	0	0	2
ORTHO C.D. - VITROS CA 15-3	35	0	0	0**
BAYER DIAG. - ADVIA CENTAUR CA 15.3	32,4	0	0	2
BAYER DIAG. -BR/ ADVIA CENTAUR	38,6	0	0	0
TOSOH BIOSCIENCE - AIA PACK 27.29	23,4	7	0	0**
IMMUNOTECH - IRMA MUC-1	35	0	0	0
BECKMAN - ACCESS BR MONITOR	31,3	0**	1	6
DPC - IMMULITE 2000/2500 BR- MA	38	0	0	0

** : le nombre d'échantillon mesuré dans ce groupe est moindre en raison de certains prélèvements insuffisants.

Rappel des critères d'évaluation du protocole :

« Selon avis d'expert, il apparaît que :

- dans le groupe 1, aucun faux positif ne doit être mis en évidence
- dans le groupe 3, aucun faux négatif ne doit être mis en évidence

Une évaluation de la sensibilité clinique des trousse par rapport aux patientes du groupe 2 sera faite. Les sensibilités obtenues seront comparées entre les trousse.»

Il faut préciser que les coefficients de variation de précision de chaque dispositif ont été pris en compte lors de l'analyse des résultats. En effet, si le résultat obtenu par un échantillon était compris dans une fourchette de valeur proche de la valeur-seuil (seuil +/- (seuil x CV)), le résultat de l'échantillon n'était pas considéré comme erroné (faux positif ou faux négatif).

Les résultats généraux détaillés sont présentés dans le tableau de l'annexe V.

2- Evaluation des notices

Diverses non-conformités au regard des exigences essentielles de la directive 98/79/CE ont été relevées dans les notices des dispositifs évalués. La principale non-conformité de notice relevée a été l'absence de données concernant la sensibilité diagnostique. Or, la Directive 98/79/CE prévoit au point 8.7 d) que la notice doit comprendre ces informations.

Six notices sont conformes : ACCESS BR MONITOR de BECKMAN COULTER, ELECSYS CA15-3 II de ROCHE DIAGNOSTIC, VITROS CA15-3 de ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS, IMMULITE 2000 BR-MA de DPC, ADVIA CENTAUR CA 15-3 et ADVIA CENTAUR BR de BAYER DIAGNOSTICS

IV- Réponses des industriels

1- Procédure suivie

Le 18 octobre 2006, des courriers ont été adressés aux fabricants leur signifiant les résultats de l'étude et, le cas échéant, les remarques ou non-conformités relevées sur les notices au cours du contrôle de marché.

Une période contradictoire a été respectée pour permettre aux industriels de répondre aux courriers. Ainsi, de nombreux courriers ont été échangés et des entretiens Afssaps/industriels ont été organisés, le cas échéant.

2- Modifications et améliorations des dispositifs

2-1 Modifications techniques

Seuls trois dispositifs ont montré des résultats ne respectant pas les critères d'évaluation des experts :

- TOSOH BIOSCIENCE, suite à l'envoi des résultats du contrôle de marché, a pris immédiatement des mesures concernant son dispositif AIA PACK 27.29. Le mandataire belge a prévenu l'autorité compétente belge et une lettre d'information a été adressée aux utilisateurs du produit. En outre, une étude de la sensibilité diagnostique et de la valeur de référence a été mise en place et a montré que le cut-off indiqué dans la notice (23.4U/ml) devait être modifié en 31 U/ml. Le fabricant s'est engagé à modifier les notices dans les meilleurs délais.

- Concernant le dispositif ELECSYS CA 15-3 II, ROCHE DIAGNOSTIC précise que la notice indique une spécificité de 95%, ce qui est en accord avec les résultats obtenus lors du contrôle du marché.
- BECKMAN COULTER ne s'est toujours pas prononcé concernant les résultats de son dispositif ACCESS BR MONITOR.

2-2 Modification des notices

Pour neuf notices présentant des non-conformités, les fabricants de trois dispositifs se sont engagés à corriger les notices. Un industriel a fourni une explication entraînant qu'aucune modification ne devenait nécessaire. Les autres fabricants ne se sont pas encore prononcés.

Une synthèse des actions menées est présentée en annexe VI.

V – Discussion - Conclusions - Recommandations

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place un contrôle du marché des dispositifs de dosage de MUC-1 suite au constat d'une trop grande dispersion des résultats du contrôle national de qualité et du contrôle européen Oncochek pour ce paramètre. Ce contrôle du marché a consisté en une évaluation clinico-biologique de la sensibilité et de la spécificité des différentes méthodes et en une évaluation des notices. En collaboration avec le groupe d'experts coordonné par le Dr Marie-France PICHON, un protocole de contrôle du marché a été rédigé. Compte tenu de l'absence de matériel de référence pour les dosages de MUC-1, le groupe de travail a conclu que seule la constitution d'un panel parfaitement documenté sur le plan cancérologique permettrait d'évaluer les sensibilité et spécificité cliniques des réactifs. Cent-vingt échantillons ont été sélectionnés. Ils présentent toutes les données nécessaires pour garantir leur répartition dans les trois groupes suivants : groupe 1 « sans récurrence », groupe 2 « avec métastase récente avérée », groupe 3 « métastatique surexprimant MUC-1 ». De nombreuses conditions d'exclusion ont, par ailleurs, visé à réduire au maximum les causes d'élévations non spécifiques et de faux négatifs.

Les critères d'évaluation du protocole (aucun faux positif dans le groupe 1 et aucun faux négatif dans le groupe 3) ont été fixés par les experts cliniciens et biologistes pour les raisons suivantes : les échantillons du groupe 1 correspondent à des prélèvements réalisés au cours de la surveillance chez des patientes qui n'ont pas présenté de récurrence de leur cancer du sein traité pendant au moins 4 ans après le traitement initial et dont l'absence de récurrence était documentée par tous les examens requis durant cette surveillance. Les échantillons n'avaient donc aucune raison d'avoir des concentrations circulantes de MUC-1/CA 15-3 supérieures aux valeurs-seuil des techniques. Inversement, les échantillons du groupe 3 correspondaient à des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases prouvées pour lesquelles le diagnostic datait de plus de 3 mois. Les résultats des dosages auraient donc dû tous montrer des concentrations élevées de MUC-1/CA 15-3.

Les résultats de l'évaluation technique, après analyse par les experts, ont montré que pour le groupe 1 deux dispositifs présentaient un ou plusieurs faux positifs. De même, un dispositif a donné un résultat faussement négatif dans le groupe 3. Il apparaît, pour ces trois dispositifs qu'un meilleur ajustement de la valeur-seuil choisie (calcul de courbe ROC) devrait, en première analyse, éviter ces faux positifs ou négatifs.

Concernant le groupe 2, aucun critère n'a été fixé par les experts compte tenu du délai par rapport au diagnostic de 1^{ère} métastase (synchrone ou inférieur à 3 mois maximum). Ce groupe fait apparaître des différences de sensibilité clinique selon les produits. En effet, l'étude montre que neuf dispositifs ont été capables de mettre en évidence une valeur supérieure au seuil annoncé dans la notice pour l'ensemble des 46 échantillons du groupe 2.

Par contre, 5 réactifs n'ont pas détecté cette élévation de MUC-1 pour la totalité des échantillons. Il est apparu jusqu'à 6 faux négatifs pour deux dispositifs. Un de ces dispositifs avait déjà trouvé un faux négatif dans le groupe 3. Une étude approfondie des résultats obtenus avec cette catégorie de patientes permettrait de vérifier si une meilleure détermination de la valeur-seuil augmenterait la sensibilité clinique de ces dispositifs.

Après analyse des seuils rapportés dans les notices, il apparaît que la grande majorité des fabricants ont déterminé cette valeur en étudiant la distribution des concentrations de MUC-1 avec leur dispositif dans une population en apparente bonne santé (n compris entre 100 et 399 échantillons selon le dispositif). La valeur du seuil est calculée ensuite en déterminant le 95^{ème}, 97^{ème} ou 99^{ème} percentile selon les fabricants. Cette valeur est appelée limite supérieure de normalité dans la notice de deux dispositifs. L'utilisation de ce seuil par les biologistes ou les cliniciens paraît contestable comme outil de surveillance compte-tenu que ce dosage est prescrit chez les femmes ayant déjà présenté un cancer du sein primitif (distribution possiblement différente de celle des sujets sains). Ce seuil reste cependant informatif pour les cliniciens dans le cadre du suivi de traitement, les cliniciens cherchant à « normaliser » les taux de MUC-1. La détermination des concentrations de MUC-1 dans un panel d'échantillons cliniquement documentés et constitué de patientes atteintes de cancer du sein (patientes n'ayant pas présenté de récurrence versus patientes avec métastases prouvées) permet, par courbe ROC, de déterminer pour chaque dispositif un seuil beaucoup plus utilisable pour l'analyse des récurrences, ce seuil pouvant varier selon les sensibilités/spécificités recherchées. Actuellement, il est recommandé que le suivi des patientes se fasse, dans la mesure du possible, par l'analyse des cinétiques des concentrations (temps de doublement ou demi-vie sous traitement). En effet, une augmentation significative du taux de MUC-1 pour une même patiente quelle que soit la concentration initiale est le signe d'une évolution de la maladie. Cependant le suivi des cinétiques n'étant pas toujours possible (premier prélèvement, changement de laboratoire,...), le positionnement d'un résultat d'une patiente par rapport au seuil de référence peut se montrer alors très important.

Les résultats généraux de ce contrôle montrent également que les performances en termes de sensibilité et de spécificité cliniques des dosages sont comparables quels que soient les antigènes recherchés : CA 15-3 ou CA 27-29 (BR 27-29) ou Can Ag. En effet, plusieurs dispositifs mesurant le CA 15-3, le CA 27-29 ou Can Ag ont rendu exactement les résultats attendus en classification binaire, même concernant les échantillons du groupe 2 pour lesquels la sensibilité analytique était importante. Par contre, il subsiste des variations importantes de concentration de MUC-1 selon la technique employée.

Enfin, concernant le consensus de l'ANAES de 1997, qui reste applicable actuellement, il recommande de ne pas pratiquer de dosage de CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe d'appel clinique car, si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des rechutes, il n'était pas démontré alors que leur traitement au stade infra-clinique améliorerait la survie. Le présent contrôle confirme l'utilité du dosage du CA 15-3 pour le diagnostic même très précoce des récurrences du cancer du sein. Depuis 1997, de considérables progrès ont été réalisés aussi bien concernant le diagnostic (imagerie) que concernant le traitement des récurrences précoces du cancer du sein. La littérature internationale a largement décrit son utilité pour la mise en œuvre d'un traitement précoce ainsi que la très forte corrélation d'une 1^{ère} élévation du CA 15-3 avec la présence de localisations métastatiques mises en évidence par imagerie TEP-Scan. La mise à jour de ces recommandations devrait donc être envisagée dans le contexte actuel (progrès thérapeutiques et d'imagerie médicale).

En conclusion, les résultats de l'évaluation des dispositifs de dosage de MUC-1 du marché ont permis de montrer que la majorité d'entre eux reconnaît correctement les échantillons testés et que la problématique posée par les autres dispositifs repose, en première analyse, sur une mauvaise détermination de la valeur-seuil. L'analyse des notices le confirme puisque

dans de nombreux cas, la sensibilité clinique du dosage n'était pas rapportée. L'Afssaps continue d'accompagner certains fabricants.

En vue d'harmoniser les résultats des différents dosages (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts émettent les recommandations suivantes :

- Valeur-Seuil : la détermination de la valeur-seuil doit être obtenue par courbe ROC en utilisant un panel de patientes atteintes de cancer du sein dont le dossier clinique est correctement documenté. Les groupes devront être constitués d'une part d'au moins 100 patientes n'ayant pas présenté de récurrence pendant au moins 2 ans et si possible pour une durée plus longue après le traitement primaire et d'autre part d'au moins 100 patientes avec métastases prouvées. Les concentrations de MUC-1/CA 15-3 du panel utilisé devront être réparties entre 10 et 500 U/ml et l'aire sous la courbe ROC devra être voisine de 0,90.
- Limite supérieure de normalité : La distribution statistique des concentrations obtenues chez des sujets indemnes de cancer du sein peut être indiquée même si ces dosages ne sont pas utilisés en dépistage dans la population générale. Cette limite devra correspondre au moins au 95^{ème} percentile de cette distribution.
- Effet crochet : les experts rappellent la possibilité d'un effet crochet pour ce type de dosage. La notice devra rapporter clairement ce type de données, le cas échéant.
- Décimales : compte-tenu des variations physiopathologiques de MUC-1, il n'est pas nécessaire au biologiste de rendre des résultats avec des décimales.
- Dispositif : compte-tenu de la dispersion des concentrations de MUC-1 selon les techniques utilisées, le biologiste devra préciser le dispositif utilisé.

Il est recommandé d'utiliser ce référentiel dans le cadre de l'évaluation des performances des dispositifs de dosage de MUC-1.

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Docteur Marie-France PICHON – Biologiste Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer- Centre René Huguenin, SAINT CLOUD - Coordonnateur

Docteur Alain PECKING – Chef de Service de Médecine Nucléaire- Centre René Huguenin, SAINT CLOUD

Docteur Jean-Louis FLOIRAS- Chef de Service de Radiothérapie- Centre René Huguenin, SAINT CLOUD

Docteur Yvonne FULLA – Maître de Conférences- Biologiste des Hôpitaux, Hôpital Cochin, PARIS

Docteur Jean-Marc RIEDINGER - Biologiste Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer – Centre Georges-François Leclerc, DIJON

Jean-Pierre BASUYAU - Biologiste Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer, Chef de Service- Centre Henri Becquerel, ROUEN

Docteur Nicole ECHE- Biologiste Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer, Institut Claudius Regaud - TOULOUSE

Docteur Florence DALENC – Oncologue Médical, Institut Claudius Regaud - TOULOUSE

Docteur Jean-François MORIN – Biostatisticien – Biologiste– CHU de BREST

Docteur Gaëlle LE BRUN - Afssaps

Docteur Natacha CHARLIER-BRET – Afssaps

Docteur Francis POISSON – Afssaps

Béatrice BOUCHER - Afssaps

ANNEXE II



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché-DIV

PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHÉ DES REACTIFS DE DOSAGE DES MARQUEURS DU CANCER DU SEIN DERIVES DE LA MUCINE MUC-1 (version du 25/04/06)

OBJECTIFS :

Etude de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques des dosages des marqueurs dérivés de la mucine MUC-1 (CA 15-3, ...) dans le cadre d'une surveillance biologique du cancer du sein.

1- Etude technique

Les échantillons (sérums ou plasmas héparinés) du panel, constitué comme suit, seront mesurés par l'ensemble des trousse dans le respect des indications de la notice. Les dosages seront réalisés en simple sauf pour les dosages radioimmunométriques (dosage en double). Les laboratoires choisis pour réaliser les dosages pratiquent en routine les dosages concernés.

1.1- Panel documenté par l'imagerie, l'anatomopathologie et/ou la clinique

- Groupe 1 « **sans récurrence** » : **35** échantillons individuels (possibilité de pools pour une même patiente) correspondant à des patientes atteintes de cancer du sein non métastatique (absence de récurrence indiquée par le suivi supérieur ou égal à 4 ans)
- Groupe 2 « **avec récurrence récente avérée** » : **46** échantillons correspondant à un prélèvement contemporain à une première récurrence dont le diagnostic est avéré (prélèvement synchrone avec le diagnostic ou bien antérieur au diagnostic d'un maximum de trois mois).
- Groupe 3 « **surexprimant MUC-1** » : **39** échantillons individuels (possibilité de pools pour une même patiente) correspondant à des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases prouvées (prélèvement ultérieur au diagnostic > 3 mois).

Au total **120** échantillons seront réalisés.

Remarque : concernant les groupes 2 et 3, l'affirmation d'une récurrence sera basée sur toutes preuves cliniques, d'imagerie (radios standard, TDM, échographie, TEP-Scan, TEP-TDM), de cytologie (ponctions cutanées, ganglionnaires, sous scanner etc...) ou d'histologie (biopsies) ou après exérèse chirurgicale.

Exclusions :

- *les cas ayant montré une élévation confirmée du CA 15.3 sans identification formelle du site de récurrence,*
- *les récurrences uniquement locales ou locorégionales, dans lesquelles le CA 15.3 est peu performant,*
- *les métastases précédées d'une récurrence locale si le CA 15.3 s'est élevé au moment de celle-ci,*
- *les cas avec 2^{ème} cancer associé, antérieur ou ultérieur (les cas de cancers mammaires bilatéraux ne sont pas à exclure),*
- *les récurrences prouvées avec le CA 15-3 non informatif*
- *la grossesse survenant pendant la surveillance,*
- *les pathologies bénignes associées,*
- *les pathologies auto-immunes associées,*
- *les pathologies mammaires inflammatoires ou infectieuses,*
- *les patientes montrant une altération importante des grandes fonctions métaboliques susceptible de modifier le catabolisme du CA 15.3*
- *les tumeurs récepteur aux estrogènes négatif*

1.2- Critères d'évaluation

Selon avis d'expert, il apparaît que :

- dans le groupe **1**, aucun faux positif ne doit être mis en évidence
- dans le groupe **3**, aucun faux négatif ne doit être mis en évidence

Certains sérums pourraient être sortis du panel en cas de discordance importante déterminée entre les réactifs (plus de 3 réactifs en désaccord avec le résultat attendu).

Une évaluation de la sensibilité clinique des trousse par rapport aux patientes du groupe **2** sera faite. Les sensibilités obtenues seront comparées entre les trousse.

2- Evaluation des notices

L'ensemble des notices sera évalué selon les exigences essentielles requises dans la directive 98/79/CE.

3- Publication des résultats

Rapport.
Informations sur le site Internet de l'Afssaps.

4- Confidentialité

L'évaluation doit obéir aux règles strictes de la confidentialité. Les résultats restent propriété de l'industriel et de l'Afssaps.

5- Liste des experts

ANNEXE III

Liste des dispositifs de dosage MUC-1 évalués

ABBOTT DIAGNOSTICS – ARCHITECT CA 15-3
ABBOTT DIAGNOSTICS– AXSYM CA 15-3
B.R.A.H.M.S - CA 15.3 KRYPTOR
BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR CA 15.3
BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR BR CA 15-3
BECKMAN COULTER - ACCES BR MONITOR
BIOMERIEUX - VIDAS CA 15-3
CIS BIO INTERNATIONAL- ELSA CA 15-3
DIA SORIN - LIAISON CA 15-3
DIA SORIN - CA 15-3 IRMA
DPC- IMMULITE 2000/2500 BR- MA
IMMUNOTECH - IRMA MUC-1 (CA 15-3)
ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS - VITROS CA 15-3
ROCHE DIAGNOSTIC - ELECSYS CA 15-3 II
TOSOH BIOSCIENCE - AIA PACK 27.29

Annexe IV

Lieux d'exécution des dosages

Nom du réactif	Lieu du dosage
ABBOTT DIAGNOSTICS AXSYM CA 15-3	Dr LEMEUR LABM d'Eylau Paris
ABBOTT DIAGNOSTICS ARCHITECT CA 15-3	Pr B DEBUIRE Hôpital Paul Brousse Villejuif
B.R.A.H.M.S CA 15.3 KRYPTOR	JP BASUYAU Centre H.Becquerel (C.R.L.C.C) Rouen
BAYER DIAGNOSTICS BR/ ADVIA CENTAUR	Dr Y FULLA Hôpital Cochin Paris
BAYER DIAGNOSTICS ADVIA CENTAUR CA 15.3	Dr Y FULLA Hôpital Cochin Paris
BECKMAN COULTER – ACCES BR MONITOR	Dr F TROALEN IGR Villejuif
BIOMERIEUX VIDAS CA 15-3	Dr I LACROIX Laboratoire Pasteur Cerba Cergy-Pontoise
CIS BIO INTERNATIONAL ELSA CA 15-3	Dr JM RIEDINGER Centre GF.Leclerc Dijon
DIA SORIN LIAISON CA 15-3	Dr B FOUQUERAY Hôpital Tenon Paris
DIA SORIN CA 15-3 IRMA	Dr JM RIEDINGER Centre GF.Leclerc Dijon
DPC – IMMULITE 2000/2500 BR- MA	Dr P. BURNAT Hôpital d'Instruction des Armées Bégin Saint Mandé
IMMUNOTECH – IRMA MUC-1 (CA 15-3)	Dr JM RIEDINGER Centre GF.Leclerc Dijon
ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS VITROS CA 15-3	Dr L MAISONNEUVE -CH Robert Ballanger Aulnay sous Bois
ROCHE DIAGNOSTIC ELECSYS CA 15-3 II	Dr J RAMIREZ Hôpital d'Instruction des Armées Val de Grâce Paris
TOSOH BIOSCIENCE – AIA PACK 27.29	Dr C POUPON CH Simone Veil Eaubonne

ANNEXE V - RESULTATS DETAILLES DE L'EVALUATION TECHNIQUE

groupe	N° éch	AIA Pack	Immulite	Architect	Elecsys	Kryptor	Liaison	BR 15.3 Beckman	Vitros	Elsa	Irma CA15.3	Irma MUC-1	BR Advia	CA15-3 Advia	Axsym
	Seuil	23,4	38	31.3	25	30	30	31,3	35	30	28	35	38.6	32.4	31.3
1	1	22.2	28	20.2	21,6	17	19,4	15,2	24.7	18.9	16.8	19.5	19,9	20,6	19.6
1	2	11.7	15	8.7	9,4	10	10.8	9,7	11.0	9.9	8.1	12.1	11,5	8,5	10.2
1	5	27.8	32	20.4	23,6	20	23.3	15,1	27.0	19.0	24.4	23.4	22,3	20,7	22.8
1	10	30.9	36	22.6	23,3	22	21.0	22,8	28.9	23.0	20.3	23.0	26,2	21,7	23.1
1	15	6.2	8	4.4	5,9	6	5.3	4	6.6	7.7	5.6	7.9	4	2,7	4.9
1	19	24.6	31	22.3	23,6	19	25.1	16,8	31.5	25.0	24.9	21.7	25,2	22,9	23.1
1	23	14.8	19	10.3	10,0	10	11.7	9,9	14.1	14.6	11.5	13.9	11,1	8,3	13.0
1	25	27.5	34	21.9	28,9	22	25.0	18,3	30.2	20.1	24.8	22.8	30,2	21,9	24.3
1	32	15.7	18	12.9	17,6	16	14,5	9,2	15.5	16.5	16.5	17.9	18,2	11,7	12.7
1	33	15.0	24	12.6	12,1	14	12,9	13	14.6	13.3	4.9	20.7	13,3	9,6	11.7
1	37	9.5	11	7.9	8,2	8	8,0	6,8	9.6	10.4	<2,0	10.7	4,5	5,2	9.2
1	41	24.6	28	22.1	24,2	19	22,6	17,3	26.7	21.2	18.6	27.0	20,1	20,6	22.2
1	43	28.9	38	24.7	24,3	23	24,3	23,6	30.4	20.9	18.0	29.4	28,8	21,3	26.9
1	45	8.1	16	7.4	5,6	9	8,0	7,3	8.7	9.7	<2,0	14.8	8,8	5,8	7.3
1	53	14.0	17	10.8	14,0	13	12,3	9,4	14.6	15.0	<2,0	15.4	11,7	10	11.9
1	54	7.0	10	5.8	7,5	7	5,7	4,5	7.7	8.6	<2,0	9.7	<3,5	3,8	6.3
1	58	16.7	20	13.2	17,0	14	14,1	PI	17.5	15.4	21.7	17.0	10,1	11,4	14.8
1	59	8.5	13	7.2	8,3	8	8,3	6,7	9.4	9.6	2.6	9.7	7,5	5,4	7.7
1	62	17.4	21	14.3	17,4	15	17,1	13,1	20.5	15.9	20.1	16.1	14,3	13,3	15.4
1	66	12.3	12	11.2	15,1	12	13,2	6,4	13.0	14.0	12.9	12.8	9,9	9,3	12.3
1	67	7.6	10	6.9	8,8	8	9,3	5,8	8.2	7.6	7.2	10.8	5,1	5,1	8.0
1	69	19.5	23	19.3	22,2	18	21,3	10,4	24.5	15.1	17	17.1	16,6	17,8	19.7
1	73	8.7	12	7.7	9,1	9	9,7	5,9	9.3	9.3	7.1	10.1	6,4	5,2	7.4
1	77	19.0	28	16.7	20,5	18	19,5	15,8	23.4	18.3	13.3	22.7	18,3	15,7	17.7
1	82	11.7	15	10.4	11,8	12	13,2	9,4	12.3	12.8	7.8	14.0	7,8	8,2	11.7
1	83	11.2	18	12.3	13,3	12	15,0	9,8	14.2	12.1	4.6	13.2	12,1	10,5	14.7
1	88	10.0	15	9.6	13,5	11	12,8	7	11.5	10.0	8.4	13.0	9,6	8,8	9.4
1	91	28.3	39**	20	23,2	21	23,2	25,3	28.2	18.8	10.1	26.6	23,4	19,8	23.9
1	95	23.0	37	17.6	20,6	21	21,5	25,6	24.8	18.8	13.6	34.3	24,3	16,1	20.6
1	98	9.8	13	7.2	8,9	9	9,7	PI	9.5	7.3	6.1	11.1	6,5	5,3	8.1
1	107	15.8	22	14.9	16,1	15	17,7	13,5	19.9	13.7	12.3	17.6	15,2	13,1	15.7
1	109	14.0	18	12.6	11,8	13	15,2	8,8	17.1	12.2	9.1	16.3	14,8	11,9	12.4
1	112	11.7	11	9.9	13,5	12	13,6	7,3	13.6	9.1	10.0	12.2	11,5	9,8	9.9
1	115	13.8	17	11.6	12,9	12	14,9	10,5	15.6	11.3	7.4	14.9	13,3	10,2	12.0
1	118	18.9	24	15.2	18,7	16	19,9	11,9	21.2	14.0	11.9	17.5	17	15,2	16.8

groupe	N° éch	AIA Pack	Immulite	Architect	Elecsys	Kryptor	Liaison	BR 15.3 Beckman	Vitros	Elsa	Irma CA15.3	Irma MUC-1	BR Advia	CA15-3 Advia	Axsym
	Seuil	23,4	38	31.3	25	30	30	31,3	35	30	28	35	38.6	32.4	31.3
2	3	46.3	126	42.1	44,5	41	42,9	54,2	57.1	38.6	28.2	67.1	60,8	40	47.5
2	6	83.8	76	71.1	100,4	70	80,0	38,2	92.0	90.5	70.5	79.8	91	77,4	70.7
2	7	86.0	86	71.7	92,9	68	76,6	45,9	93.1	68.1	65.2	75.7	82,9	75,6	83.1
2	9	51.3	72	41.2	52,1	44	49,7	36,1	55.5	37.2	33.5	52.5	63,8	41,2	45.1
2	11	47.4	54	42.6	42,0	35	46,4	34,2	53.4	40.0	28.1	40.6	46,1	39	42.4
2	18	> 400	1719	288.2	461,0	550	332.8	862,1	456	>250	165.6	>250	769,7	336,2	586.3
2	20	50.1	61	43.1	39,5	35	43,8	31,6	66.2	36.5	34.1	40.5	46,9	49	46.9
2	22	57.6	54	46.7	58,4	44	50,0	29,6	66.3	57.9	40.3	47.6	58	47,1	56.7
2	27	91.3	134	69.3	60,5	83	79,2	70,1	90.3	97.3	49.7	118.6	98,6	69,1	69.0
2	30	78.5	83	58	79,3	73	66,9	41,8	78.3	65.0	47.9	77.5	81	60,6	71.3
2	34	94.5	101	97.8	111,4	86	93,6	56,7	116	75.7	58.3	114.0	133,9	100,3	101.1
2	36	125.5	193	141.5	127,9	107	PI	83,3	159	88.1	104.9	142.9	154,3	121,2	134.6
2	38	63.6	111	60.6	66,7	60	57.2	55,1	80	55.9	26.4	89.6	83,8	52,7	63.8
2	40	70.9	98	65.3	54,2	55	62,6	53,4	66	46.0	21.3	63.1	69,5	57,3	63.6
2	42	96.4	96	101.3	115,9	78	102.1	45,7	120	89.5	76.0	78.9	88,1	104,7	106.0
2	44	88	104	90.8	118,3	81	98,5	48	123	91.8	86.1	93.4	106,7	88,7	83.6
2	46	52.5	48	28.3	36,8	48	29.8**	19.3	38.1	34.9	21.8	59.4	67,1	22.8	37.9
2	48	49.2	51	45.9	36,6	42	48,9	27,7	57.7	58.1	30.8	53.2	56,4	44,8	50.5
2	49	76.4	137	45.4	37,1	42	45,4	64,3	80	39.2	24.1	64.9	63,5	54	47.7
2	50	83.6	179	62.6	73,9	72	69,8	94,7	91	63.9	38.2	135.5	93,1	67,9	76.0
2	52	>400	>6000	18983	>3000	9827	>1000	9301	>500	>250	114.2	>250	18315	13184	15839.2
2	57	43.9	54	34.2	43,5	38	35.6	34,3	45.6	29.4**	30.8	49.6	54,8	33,2	40.4
2	61	207.6	201	182.7	260,8	195	187.2	96.3	PI	185.1	167.8	238.7	243,6	171,4	187.5
2	64	116.0	208	140.2	215,5	183	136.8	104,8	193	147.2	133.5	161.7	354,9	131,1	168.0
2	72	56.1	72	55.9	56,2	57	57,8	41,3	75.3	51,8	50.4	56.0	64,3	54	64.1
2	74	41.1	120	39.9	35,9	40	41,4	73,1	55.2	37.9	37.9	91.2	53,7	40,6	43.6
2	76	112.7	109	40.6	49,8	117	50,0	43,1	61.1	42.1	39.8	87.3	96,9	34,3	54.3
2	80	40.2	53	38.1	43,0	46	47,5	27,4	47.7	43.1	29.8	48.6	63,8	36,4	45.8
2	84	146.5	550	72.7	29,8	88	72,6	369,5	145	57.2	36.8	185.1	82	94,3	76.6
2	86	72.5	75	68.8	91,4	65	75,4	35,8	89.7	84.0	40.5	81.3	82,7	69	74.1
2	87	56.0	46	38.1	44,3	62	44,8	20,5	50.2	50.0	32.7	55.5	72,9	39,1	40.3
2	90	50.3	133	52.1	64,4	51	54,8	68,6	73.1	41.2	63.6	75.2	75,5	45,6	55.6
2	96	55.4	62	50.7	47,7	46	52.8	39,9	PI	38.0	38.5	49.9	59,6	48,5	58.3
2	99	315.7	345	318.8	445,1	274	302.2	166,1	437	>250	252.6	>250	426,9	280,9	319.0
2	100	28.8	114	28.5	29,9	36	51,2	57,1	33.5**	22.6	16.1	55.1	60,3	25	36.3
2	102	34.8	119	35.7	24,6**	30	35.0	62,4	53.5	24.6	13.0	66.4	51,9	36,2	39.6
2	103	74.1	80	54	54,8	59	57,7	37,8	67.5	37.8	132.3	67.7	79,5	56,4	66.3
2	106	59.5	78	44.3	47,1	55	55,2	33,9	61.3	45.8	39.8	71.2	92,5	40,5	51.8
2	108	59.1	63	49.4	70,3	55	63,4	34,4	70.2	53.9	36.8	65.2	64,9	53,1	57.0
2	110	46.9	56	36.4	53,2	42	52,1	31,2**	57.4	35.2	41.4	51.2	55,9	39,6	40.8
2	111	169.0	127	87.6	162,7	154	114.3	56,8	143	111.9	91.5	162.0	150,8	98,8	104.0
2	113	382.2	939	226.6	43,4	180	252.9	344	378	169.1	50.0	>250	221,4	267,4	153.6
2	114	42.9	51	41.9	61,0	41	55,6	27,6	59.8	34.9	47.4	51.4	57,6	51,5	42.2
2	116	78.9	142	63.4	70,3	72	71,5	72,3	86.5	59.1	48.0	83.2	110,4	66,4	72.4
2	117	102.2	219	90.4	97,8	103	95,6	97,7	104	57.0	52.5	137.5	167,4	98,1	109.2
2	119	86.9	73	54.9	112,7	97	86,2	30,8**	108	86.4	55.8	93.2	104,5	72	64.5

groupe	N° éch	AIA Pack	Immulite	Achitect	Elecsys	Kryptor	Liaison	BR 15.3 Beckman	Vitros	Elsa	Irma CA15.3	Irma MUC-1	BR Advia	CA15-3 Advia	Axsym
	Seuil	23,4	38	31.3	25	30	30	31,3	35	30	28	35	38.6	32.4	31.3
3	4	252.9	347	187.4	180,0	191	195.1	187,7	238	165.1	153.7	247.0	244,1	179	198.8
3	8	> 400	1586	1676	>3000	1911	>1000	673,9	>500	>250	>300	>250	2140,3	1691,6	1898.5
3	12	349.8	718	166.3	104,6	263	175,0	360,2	266	197.9	39.7	>250	338,8	170	193.0
3	13	> 400	911	974.1	954,3	736	>1000	469,6	>500	>250	>300	>250	754,3	874,6	1224.5
3	14	122.1	246	166.9	131,6	125	146.9	133,6	184	121	110	118.4	218	148,7	145.5
3	16	143.5	158	146.9	201,5	150	151.4	68,4	214	216.0	109	152.1	209,8	150,5	138.6
3	17	194.5	198	148.7	242,1	206	184.4	88,4	235	240.1	145	216.9	263,3	155,4	163.2
3	21	161.6	132	110.2	215,8	135	139.3	52,5	178	209.3	134.2	148.5	150,9	145,3	127.1
3	24	138.8	157	115.4	184,6	133	139.5	68,1	169	127.2	120.1	142.3	209,6	122,5	141.7
3	26	282.3	388	288.3	415,7	289	324.6	219,4	373	>250	163.8	>250	229,2	324,7	338.8
3	28	155.2	238	192.4	164,8	128	205.7	115,7	216	149.5	137.7	185.2	192,1	179,2	167.3
3	29	206.4	236	236.4	246,0	166	258.4	114,5	299	185.6	275.8	202.6	200,8	198,3	219.1
3	35	165.6	220	190.6	153,1	143	153.5	106,7	204	129.3	64.7	165.0	164	172,5	168.3
3	39	55.4	610	388.6	210,7	242	PI	386	488	>250	149.0	>250	355,3	328,3	448.3
3	47	119.5	158	134.5	177,6	158	138.5	66,8	150	132.0	80.6	98.4	207,4	139,9	139.5
3	51	85.0	90	74.9	98,9	71	70,3	42,7	93.3	66.9	61.6	82.8	89,8	79,1	87.6
3	55	383.3	508	531.5	583,8	333	484.8	241,9	>500	>250	>300	>250	347,4	410,6	520.6
3	56	> 400	596	779	1025,0	657	>1000	264,1	>500	>250	>300	>250	701,5	781,2	838.6
3	60	362.7	434	350.5	422,3	344	406.5	213,7	483	>250	>300	>250	482,1	357,1	467.6
3	63	243.3	184	134.9	297,0	215	169,0	74,3	207	>250	>300	>250	240,1	141,2	139.1
3	65	295.9	227	148.5	352,1	275	206.3	88,4	261	>250	230.2	>250	307,1	170,1	174.3
3	68	104.0	94	77.5	111,3	93	100.2	41,7	118	111.8	67.7	69.2	99,6	73,6	94.4
3	70	> 400	606	525	826,8	617	584.3	247,5	>500	>250	>300	>250	625,9	516,2	656.5
3	71	> 400	1316	586	838,9	574	628,0	656,8	>500	>250	>300	>250	922,7	824,8	798.1
3	75	215.8	194	198.6	359,8	206	256,0	102	338	>250	>300	130.2	237,3	246,3	201.9
3	78	212.9	264	237.5	265,2	182	245.5	115,5	296	220.8	161.0	202.0	232,6	232,1	238.9
3	79	145.7	141	144	178,2	133	156.4	71	171	144.1	84.0	146.2	158,3	140,2	131.9
3	85	62.6	94	56.5	85,9	70	65.0	29,1	69.3	53.0	30.4	122.5	147,3	60,8	65.6
3	89	114.5	126	146.9	127,7	92	139.9	76,8	165	93.7	103.4	99.7	94,7	154	149.0
3	92	107.0	126	80.9	126,3	96	100.4	62,3	131	70.5	93.3	114.9	96,8	87,7	89.5
3	93	198.9	323	265.7	89,8	122	224.1	215,8	295	98.3	64.9	155.2	159,5	253	229.6
3	94	134.6	105	70.2	183,0	143	98,5	37,3	135	161.3	89.5	152.5	142,4	86,2	98.6
3	97	58.7	76	41.7	55,8	69	51,8	34	55.4	54.4	30.8	79.5	81,1	44,5	48.1
3	101	165.0	175	162.4	201,5	152	181.2	72,3	222	175.9	136,6	156.7	190,4	179,2	165.7
3	104	156.6	160	171.9	229,5	145	215.1	86,5	231	179.1	188.2	176.2	177,2	169,5	156.9
3	105	146.1	102	75.5	144,8	145	103.8	47	138	101.8	79.4	137.0	134	84,1	104.7
3	120	395.0	234	223.3	382,7	349	324.3	100,2	378	>250	167.5	>250	356,4	232,7	296.9

** = compte tenu des CV de précision du dispositif, le résultat de l'échantillon ne peut être considéré comme erroné (faux positif ou faux négatif)

PI = prélèvement insuffisant

ANNEXE VI – Bilan des actions menées par les fabricants

Nom du réactif	Répond aux critères techniques du protocole	Actions menées et propositions de modifications	Conformité de notice (directive98/79/CE)	Actions menées
ABBOTT – ARCHITECT CA 15-3	oui	NA	non	Modification(s) de notice
ABBOTT – AXSYM CA 15-3	oui	NA	non	Modification(s) de notice
BAYER DIAG. - ADVIA CENTAUR CA 15.3	oui	NA	oui	NA
BAYER DIAG. -BR/ ADVIA CENTAUR	oui	NA	oui	NA
BECKMAN - ACCESS BR MONITOR	non	N'a pas encore conclu	oui	NA
BIOMERIEUX – VIDAS CA 15-3	NA (lot retiré)	NA	oui	NA
BRAHMS - CA 15.3 KRYPTOR	oui	NA	non	Modification(s) de notice
CIS BIO - ELSA CA 15-3	oui	NA	non	Modification(s) de notice
DIA SORIN - LIAISON CA 15-3	oui	NA	non	Accompagnement par l'Afssaps
DIA SORIN - CA 15-3 IRMA	oui	NA	non	Accompagnement par l'Afssaps
DPC - IMMULITE 2000/2500 BR- MA	oui	NA	oui	NA
IMMUNOTECH - IRMA MUC-1	oui	NA	non	Modification(s) de notice
ORTHO C.D. - VITROS CA 15-3	oui	NA	oui	NA
ROCHE DIAGNOSTIC - ELECSYS CA 15-3 II	non	Résultat en accord avec performances affichées, selon le fabricant (pas de modification)	oui	NA
TOSOH BIOSCIENCE - AIA PACK 27.29	non	Contrôle de la sensibilité et spécificité diagnostiques. Modification de la valeur du seuil	oui	NA

NA = Non applicable