

Tests de diagnostic de la COVID-19

Examen préalable technique des tests d'acide nucléique (TAN)

Nom de l'instrument	BKIT VIRUS FINDER COVID-19
Fabricant	HYRIS LTD
N° de la soumission	315999
Technologie	PCR
Environnement de test	Point d'intervention
Responsable de l'examen de la DEM	Catherine Milley

	Orientation	Acceptable	Commentaires
Description de l'instrument	<p>Type de technologie Instruments nécessaires Type d'échantillon/méthodes de collecte Environnement de test : Laboratoire/point d'intervention Méthodes d'extraction Séquence ciblée Séquences de sondes et d'amorces Témoins (attribution de valeur, fournie avec la trousse) Méthode de détection : potentiel d'interférence de la biotine Utilisation prévue évaluée lors de l'examen</p>	Insuffisant	<p>rRT-PCR, qualitatif, point d'intervention Temps nécessaire pour obtenir le résultat : environ 2 heures pour 8 échantillons de patients</p> <p>Écouvillons nasopharyngés et oropharyngés Séquences N1 et N2 du gène N; gène humain RP</p> <p>Le test bKIT Virus Finder COVID-19 doit être utilisé avec le thermocycleur miniaturisé bCUBE® 2 (produit et vendu par Hyris Ltd)</p> <p>Matériel (bCube) : Déclaration fournie concernant la conformité aux normes électriques CAN/CSA 61010, et certificat de TUV fourni</p> <p>Logiciels : - l'interface logicielle Web multiplateforme bAPP fonctionne en ligne, sur la plupart des systèmes d'exploitation (Windows, Linux, MacOS, iOS, Android). Elle permet de créer et de gérer des recettes personnalisées ou de lancer des analyses qui sont partagées au sein d'un groupe de travail sélectionné (Swarm). - l'interface logicielle bPANEL (pour Windows sur PC et tablette) permet à l'utilisateur de travailler totalement hors ligne, en utilisant des recettes créées avec bAPP.</p> <p>Deux méthodes d'extraction sont décrites : les trousses commerciales d'extraction d'ARN ou l'amplification directe dans un bCUBE. L'amplification de l'ADN peut être obtenue soit par des protocoles isothermes (LAMP), soit par cycle thermique (PCR en temps réel). La détection de l'ADN cible est obtenue par mesure optique de la fluorescence de l'échantillon, provenant de fluorophores spécifiques présents dans le mélange d'analyse.</p> <p>Des témoins positifs et négatifs sont fournis avec la trousse.</p>
Seuil de détection	<p>ARN/virus inactivé ajouté à une matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice doit représenter la matrice clinique la plus complexe.</p> <p>Étude initiale Séries de dilution comprenant 3 répétitions pour chaque concentration. Étude de confirmation 20 répliques de la concentration finale. Critères d'acceptation : 19/20 positif</p>	Insuffisant	<p>L'étude du seuil de détection ne suit pas le format d'étude recommandé. Elle a testé 6 concentrations, n=2 par concentration.</p> <p>La matrice utilisée était l'eau; ajoutée à l'ARN extrait</p>
Inclusivité	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse in silico, y compris le pourcentage d'identité aux séquences de COVID-19 publiées. 100 % des séquences publiées devraient être détectables. 	Insuffisant	Non fourni. La section intitulée « inclusivité » ne fournit pas cette information.
Réactivité croisée (Exclusivité)	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse in silico des amorces et des sondes par rapport à : la flore respiratoire commune, d'autres infections virales Il est recommandé de procéder à des épreuves humides. La réactivité croisée est définie comme une « homologie supérieure à 80 % ». 	Insuffisant	Rien n'est fourni

	<ul style="list-style-type: none"> Il faudrait évaluer la réactivité croisée propre à la matrice. Interférents exogènes/endogènes : dépendent du type d'échantillon (sang, expectoration, selles). Les études sur les substances interférentes ne sont pas requises pour le test PCR classique/bien établi (RT-PCR) utilisant des spécimens respiratoires, mais pour les tests moléculaires plus récents, tels que diverses méthodes isothermes, il faudra tester les interférents potentiels, même pour les spécimens respiratoires. Peut faire référence au document CLSI EP07. 		
Précision	Effectuer des tests de précision internes (c.-à-d. sur les lieux du fabricant) conformément à la norme CLSI, EP5-A2. Dans le contexte du PAS, la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 répétitions) est acceptable pour fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (dans l'exécution) et de la reproductibilité de l'essai. Au moment de l'homologation, on s'attend à une évaluation complète de la répétabilité à l'aide du modèle 20x2 (20 jours x 2 fois par jour x 2 répétitions).	Insuffisant	Non fourni
Stabilité	Description du plan d'essai de stabilité <ul style="list-style-type: none"> Les études de stabilité des réactifs n'ont pas besoin d'être achevées au moment de la délivrance de l'AU, mais le plan d'étude doit être convenu lors de l'examen, et les études de stabilité doivent commencer immédiatement après l'autorisation 	Insuffisant	Non fourni Les instructions d'utilisation indiquent que la trousse de test peut être stockée pendant 12 mois et 3 cycles gel-dégel.
Évaluation clinique	Échantillons positifs connus ou échantillons cliniques artificiels Au moins 30 échantillons réactifs et 30 échantillons non réactifs – 20 échantillons à un seuil de détection de 1x-2x (concordance à 95 %) – Autres concentrations et non-réactifs (concordance à 100 %)	Insuffisant	Non fourni
Point d'intervention	Études hors laboratoire effectuées en milieu clinique par les utilisateurs visés. Minimum de neuf opérateurs et questionnaire pour évaluer la clarté des instructions d'utilisation.	Insuffisant	Non fourni
Étiquetage	Instructions d'utilisation Étiquettes de réactifs La déclaration de l'utilisation prévue sera évaluée lors de l'examen	Insuffisant	Manuel, manuel de démarrage rapide fourni pour l'instrument. La notice d'accompagnement est fournie pour la trousse de test.
Qualité	<ul style="list-style-type: none"> Certificat de SMQ fourni? Preuve du Programme d'autorisation de mise en circulation des lots 	Insuffisant	Non fourni

Préambule

Veiller à ce que les rapports d'étude réels soient fournis sur demande. Il ne suffit généralement pas d'énoncer les caractéristiques du rendement sans fournir des preuves scientifiques à l'appui. Le défaut de fournir les renseignements demandés pourrait entraîner le refus de votre soumission.

À titre indicatif, le format attendu des résumés d'étude est fourni sous les questions.

Questions

On vous demande de répondre à toutes les questions dans un seul dossier complet, sous forme de questions et réponses, avec des renvois aux pièces jointes, au besoin. Votre réponse doit être soumise dans un seul courriel; les pièces jointes peuvent être incluses dans un fichier compressé (.zip).

- Fournissez une description complète de l'instrument, avec les détails et la justification de sa conception, et une justification de votre sélection de tous les réactifs. Incluez une description détaillée de tous les composants, y compris leur composition et leur source.
- Décrivez tous les instruments requis pour effectuer le test, du prélèvement de l'échantillon à l'obtention du résultat. Fournissez des détails sur les réglages de réaction requis (température, temps). Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.
- Fournissez une description détaillée de tous les témoins utilisés avec la trousse (p. ex. témoin négatif, témoin positif, témoin interne), y compris une justification de leur sélection et de leur source. Identifiez les séquences spécifiques des cibles, des amorces et des sondes, le cas échéant. Décrivez la fréquence d'utilisation recommandée, les résultats attendus et les critères d'acceptation. Assurez-vous de préciser la concentration du témoin positif par rapport au seuil de détection.
- Fournissez une description claire des types de spécimens qui peuvent être utilisés avec l'instrument, des méthodes d'extraction qui doivent être utilisées pour chacun et du volume de spécimen requis. Veuillez noter que la preuve que

vous fournissez à l'appui de votre instrument doit comprendre tous les types d'échantillons étiquetés, ou vous devez fournir la preuve que ces types d'échantillons sont équivalents.

5. Fournissez un rapport d'étude, ou un résumé détaillé des méthodes et des résultats, à l'appui du seuil de détection ou de la sensibilité analytique allégué. Le seuil de détection peut être déterminé par l'injection d'ARN ou d'un virus inactivé dans une matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice choisie doit représenter la matrice clinique la plus complexe. L'étude initiale nécessite une série de dilutions comprenant 3 répétitions pour chaque concentration. L'étude de confirmation doit comprendre 20 répétitions de la concentration finale. Veuillez inclure dans vos réponses une description détaillée des échantillons (virus vivant ou inactivé, ARN viral) utilisés dans ces études, y compris leur source. Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.
6. Décrivez votre analyse *in silico* de l'inclusivité, y compris les paramètres de recherche de la base de données, le nombre de séquences SARS-CoV-2 analysées, la date à laquelle l'analyse a été effectuée, etc. Fournissez un résumé des résultats, y compris le pourcentage d'identité aux séquences de la COVID-19 publiées, une description de toute non-concordance et une discussion de leur effet sur les résultats de votre essai.
7. Fournissez les résultats d'études de réactivité croisée propres à la matrice démontrant que les pathogènes suivants ne réagissent pas de façon croisée avec l'essai. L'analyse *in silico* et tous les résultats des épreuves humides actuellement disponibles devraient être soumis.
Remarque : Pour les épreuves humides, on recommande des concentrations de 10⁶ CFU/ml ou plus pour les bactéries et de 10⁵ pfu/ml ou plus pour les virus.
Remarque : Si l'analyse *in silico* révèle une homologie de 80 % ou plus entre les micro-organismes à réactivité croisée et vos amorces/sondes de test, nous vous recommandons de réaliser une étude d'interférence microbienne avec le SARS-CoV-2 et les micro-organismes pour lesquels vos amorces/sondes de test présentent une homologie, ou de fournir une justification scientifique appropriée qui étaye l'utilité clinique de votre test compte tenu de vos résultats.

Agents pathogènes hautement prioritaires de la même famille génétique	Organismes hautement prioritaires susceptibles de se trouver dans la zone de circulation
Coronavirus humain 229E	Adénovirus (p. ex. C1 Ad. 71)
Coronavirus humain OC43	Métapneumovirus humain (MPVh)
Coronavirus humain HKU1	Virus parainfluenza 1-4
Coronavirus humain NL63	Influenza A et B
SARS-coronavirus	Entérovirus (p. ex. EV68)
MERS-coronavirus	Virus respiratoire syncytial
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyrogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Pool de lavage nasal humain – pour représenter la flore microbienne diversifiée des voies respiratoires humaines
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermis</i>
	<i>Staphylococcus salivarius</i>

8. Fournissez les rapports d'étude pour le test d'interférence de substances endogènes (sang humain entier, ADN humain) et de substances exogènes (médicaments courants), ou une justification scientifique pour expliquer pourquoi ces études ne sont pas requises. Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.

9. Fournissez des rapports d'étude pour les tests de précision. Effectuez des tests de précision internes (c.-à-d. sur les lieux du fabricant) conformément à la norme CLSI, EP5-A2. Dans le contexte de l'arrêté d'urgence, la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 répétitions) est acceptable pour fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (dans l'exécution) et de la reproductibilité de l'essai. Au moment de l'autorisation, on s'attend à une évaluation complète de la répétabilité à l'aide du modèle 20x2x2 (2 jours x 2 fois par jour x 2 répétitions). Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.
10. Stabilité (durée de conservation et stabilité pendant l'expédition/le transport)
Fournissez toutes les preuves actuellement disponibles à l'appui de la stabilité de la trousse de test, y compris la stabilité de l'échantillon. Vous pouvez également soumettre un plan d'études de stabilité. Veuillez noter qu'il n'est pas nécessaire d'avoir terminé les études de stabilité des réactifs au moment de la délivrance de l'AU, mais le plan d'étude sera évalué pendant l'examen de votre présentation, et nous exigeons que les études de stabilité soient entreprises au plus tard immédiatement après l'autorisation. Indiquez la stabilité alléguée de votre instrument et la façon dont vous avez établi cette allégation.
11. Fournissez les rapports de toute étude de performance clinique utilisant des échantillons positifs connus ou des échantillons cliniques artificiels. Au moins **30 spécimens réactifs et 30 spécimens non réactifs** sont requis. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est nécessaire, et des détails sur la norme de référence utilisée doivent être fournis (nom et fabricant). Pour les échantillons réactifs, 20 échantillons ayant un seuil de détection de 1x-2x démontrant une concordance à 95 % sont nécessaires. Les autres concentrations et les échantillons non réactifs devraient démontrer une concordance à 100 %. Une justification statistique de la taille de l'échantillon de l'étude doit également être fournie. Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.
12. Pour les tests destinés à être utilisés au point d'intervention, une étude hors laboratoire, réalisée dans le contexte d'utilisation prévu par les utilisateurs prévus, est requise. L'étude devrait être réalisée par au moins 9 opérateurs, dans les conditions d'utilisation prévues. Elle doit comprendre un questionnaire pour évaluer la clarté des instructions d'utilisation, la capacité des utilisateurs de comprendre et d'interpréter le résultat et d'utiliser l'instrument, ainsi que la robustesse de l'instrument. Comme vous avez déterminé que le cycle isothermique et le cycle thermique peuvent être utilisés, vous devez fournir des détails pour les deux approches.
13. Fournissez des étiquettes pour tous les composants de la trousse, y compris tous les réactifs, etc.
14. Fournissez la preuve d'une certification ISO 13485 ou MDSAP, ou l'équivalent, pour la trousse de test BKit Virusfinder.

Guide du format des rapports/résumés d'études

- a) Titre de l'étude
- b) Objectifs
 - Fournir une brève description de l'objectif
- c) Méthodologie
 - Type d'échantillon : description de la matrice
 - Nombre d'échantillons testés (pos. et nég.)
 - Caractérisation de l'échantillon : Nom de l'essai ou de la méthode utilisée pour caractériser les échantillons
 - Algorithme d'essai : point temporel, répétitions, analyse, jours, site, etc.
- d) Résultats
 - Format tabulaire dans la mesure du possible
 - Analyse statistique
 - Résultats divergents (explication et résolution)
 - Résultats pour chaque milieu et/ou type d'échantillon
- e) Conclusion
 - Conclusion claire à l'appui de l'allégation de rendement
 - Justification de tout écart à la méthode

Le promoteur a fourni toutes les informations demandées. Cette soumission est acceptée aux fins d'examen.