

Test de diagnostic de la COVID-19

Dépistage technique TAN

Nom de l'instrument	PRECISION BIOMONITORING INC. TripleLock™ SARS-CoV-2 test strips (nom révisé par Elana Cherry, le 2 juin 2020)
Fabricant	PRECISION BIOMONITORING INC.
N° de demande	313602
Examinatrice de la DEM	Catherine Milley

	Orientation	Acceptable	Commentaires
Description de l'instrument	Utilisation prévue Conditions de test Méthodes d'extraction Séquence ciblée Séquences des sondes et des amorces	Déficient	Semble être une trousse RT-PCR, par fluorescence, utilisant [TRADUCTION] « des amorces et des sondes ciblant le gène E et les séquences non traduites du virus SRAS-CoV-2 » Description inadéquate – les renseignements renvoient également à un test différent, et que ce test correspond à une version lyophilisée Voir les questions ci-dessous
Limite de détection	Addition de l'ARN/du virus inactivé dans une matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice doit constituer la matrice clinique la plus exigeante. Étude initiale Série de dilutions comprenant 3 réplicats pour chaque concentration. Étude de confirmation 20 réplicats de la concentration finale. Critère d'acceptation : 19 positifs sur 20	Déficient	Voir les questions ci-dessous
Inclusivité	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse <i>in silico</i>, y compris le % d'identité avec les séquences de la COVID-19 publiées. 100 % des séquences publiées devraient être détectables. 	Déficient	Voir les questions ci-dessous
Réactivité croisée	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse <i>in silico</i> des amorces et des sondes sur la flore respiratoire commune et d'autres infections virales. Les tests humides sont recommandés. La réactivité croisée est définie comme une homologie supérieure à 80 %. La réactivité croisée propre à la matrice doit être évaluée. 	Déficient	Voir les questions ci-dessous
Précision (Ce n'est pas une exigence indispensable)	Mener des essais de précision interne (c.-à-d., au site du fabricant) conformément à la norme EP5-A2 du CLSI. Dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS), la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 réplicats) est acceptable afin de fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (à l'intérieur du cycle) et de reproductibilité du test. Une évaluation complète de la répétabilité à l'aide de la conception 20x2x2 (20 jours x 2 cycles par jour x 2 réplicats) est prévue au moment de l'octroi de licence.	Déficient	Voir les questions ci-dessous
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> Décrire brièvement le plan de test de stabilité Il n'est pas nécessaire que les études de stabilité du réactif soient achevées au moment de la délivrance de l'arrêté d'urgence (AU). Cependant la conception de l'étude devrait faire l'objet d'un accord pendant l'examen et les études de stabilité devraient commencer immédiatement après avoir obtenu l'autorisation 	Déficient	L'étiquette indique 1 an. Voir les questions ci-dessous

Évaluation clinique	<p>Échantillons positifs connus ou échantillons cliniques artificiels</p> <p>Minimum de 30 spécimens réactifs et de 30 spécimens non réactifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 échantillons à 1x-2x LDD (taux de concordance de 95 %) • Autres concentrations et non réactifs (100 % de concordance) <p><i>Test sérologique</i></p> <p>Les échantillons positifs devraient comprendre des périodes d'infection de 4 à 10 jours et de 11 à 24 jours</p>	Déficient	Voir les questions ci-dessous
Point de service	Études hors laboratoire effectuées dans un environnement clinique par les utilisateurs prévus. Minimum de 9 opérateurs et un questionnaire afin d'évaluer la clarté du mode d'emploi.	S.O.	
Étiquetage	Mode d'emploi Étiquettes de réactif	O	Texte fourni pour le mode d'emploi, mais aucun document réel (déficiência de la DSLD) Étiquettes fournies.

Remarque au sujet de la DSLD Le nom de l'instrument doit être corrigé dans le Système des matériels médicaux (SMM) pour indiquer « TripleLock SARS-COV-2 Test Strips ».

Questions

Veillez fournir les renseignements et les preuves scientifiques qui suivent. À titre d'orientation, le format attendu pour les résumés d'études a été présenté sous les questions.

1. Fournir une description complète de l'instrument, comprenant des détails sur chaque composante, de même qu'une justification pour sa conception, ainsi que pour votre sélection des réactifs et des tampons. Décrivez les méthodes d'extraction et le matériel, ainsi que l'équipement PCR dont le fonctionnement avec votre trousse a été validé.
2. Fournir une description de tous les contrôles utilisés avec la trousse (p. ex. contrôle négatif, contrôle positif, contrôle interne), y compris une justification pour leur sélection et leur provenance. Décrire les résultats attendus et les critères d'acceptation. S'assurer d'indiquer la concentration de la solution de contrôle positif par rapport à la LDD.
3. Fournir une description claire indiquant les types de spécimens qui peuvent être utilisés avec l'instrument et les méthodes d'extraction qui doivent être utilisés pour chaque type. Veuillez prendre note que la preuve que vous présentez à l'appui de votre instrument doit inclure tous les types d'échantillons étiquetés, ou que vous devez fournir la preuve que ces types d'échantillons sont équivalents.
4. Décrire les séquences ciblées du génome SRAS-CoV-2. Fournir une liste de toutes les amorces et de tous les ensembles de sondes, et décrire brièvement ce qu'ils détectent et indiquer leurs séquences nucléotidiques. Indiquer si la chimie du complexe biotine-streptavidine/avidine est utilisée dans toutes les étapes du test. Vous pouvez inclure toute la littérature à l'appui pertinente.
5. Indiquer l'utilisation prévue, les utilisateurs prévus et les conditions de test prévues qui doivent être utilisés avec votre instrument (laboratoire, point de service).
6. Fournir un rapport d'étude, ou un résumé détaillé des méthodes et des résultats, pour justifier la limite de détection revendiquée (LDD) ou la sensibilité analytique. La LDD peut être déterminée par l'addition de l'ARN ou du virus inactivé dans la matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice doit constituer la matrice clinique la plus exigeante. L'étude initiale exige une série de dilutions comprenant 3 réplicats pour chaque concentration. L'étude de confirmation comprenant 20 réplicats de la concentration finale est nécessaire. Une description précise (indiquant la source et la séquence) des échantillons utilisés dans ces études est nécessaire.

7. Fournir les résultats de votre analyse *in silico* de l'inclusivité, incluant le % d'identité par rapport aux séquences de la COVID-19 publiées.
8. Fournir les résultats des études de réactivité croisée propres à la matrice qui démontrent que les pathogènes suivants ne présentent aucune réaction croisée avec le test. Les analyses *in silico* et tous les résultats actuellement disponibles des tests humides devraient être soumis.
- Remarque : Dans le cas des tests humides, des concentrations de 10⁶ UFC/ml ou plus pour les bactéries et de 10⁵ UFP/ml ou plus pour les virus sont recommandées.
- Remarque : Si l'analyse *in silico* révèle une homologie ≥ 80 % entre les micro-organismes à réactivité croisée et les amorces/sondes de test, il est recommandé d'effectuer une étude d'interférence microbienne avec le SRAS-CoV-2 et les micro-organismes pour lesquels les amorces/sondes de test présentent une homologie, ou de présenter une justification scientifique appropriée qui étaye l'utilité clinique de votre test compte tenu de vos résultats.

Pathogènes de grande priorité appartenant à la même famille génétique	Organismes de grande priorité vraisemblablement 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 à 4
Coronavirus humain NL63	Influenza A et B
SRAS-coronavirus	Entérovirus (p. ex. EV68)
Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)	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 pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Lavage nasal humain groupé – pour représenter la flore microbienne diversifiée dans les voies respiratoires humaines
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermis</i>
	<i>Staphylococcus salivarius</i>

9. Fournir les rapports d'étude pour les tests d'interférence des substances endogènes (Hb, bilirubine, protéines, TG, AHAM, FR, IgG totale, IgM totale), et des substances exogènes (médicaments courants).
10. Fournir les rapports d'étude pour les tests de précision. Effectuer des tests de précision internes (c.-à-d. sur le site du fabricant) conformément à la norme EP5-A2 du CLSI. Dans le cadre de l'arrêt d'urgence, la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 réplicats) est acceptable afin de fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (à l'intérieur du cycle) et de reproductibilité du test. Une évaluation complète de la répétabilité à l'aide de la conception 20x2x2 (20 jours x 2 cycles par jour x 2 réplicats) est prévue au moment de l'autorisation.

11. Fournir les rapports pour toutes les études de rendement clinique ayant recours à des échantillons positifs connus ou échantillons cliniques artificiels. Un minimum de **30 spécimens réactifs et de 30 spécimens non réactifs** est requis. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est requise. Dans le cas des échantillons réactifs, 20 échantillons à 1x-2x LDD démontrant un taux de concordance de 95 % sont requis. Les autres concentrations et non réactifs devraient démontrer un taux de concordance de 100 %. Une justification statistique pour la taille d'échantillon de l'étude devrait également être présentée.
12. Stabilité (durée de conservation et stabilité pendant l'expédition et le transport)
Fournir tous les éléments de preuve actuellement disponibles appuyant la stabilité de la trousse de test, y compris la stabilité de l'échantillon. Subsidiativement, présentez un plan relatif à des études de stabilité. Veuillez prendre note qu'il n'est pas nécessaire que les études de stabilité du réactif soient achevées au moment de la délivrance de l'AU, cependant la conception de l'étude devrait faire l'objet d'un accord pendant l'examen de votre demande, et les études de stabilité devraient commencer au plus tard immédiatement après avoir obtenu l'autorisation. Présenter la revendication que vous formulez relativement à la stabilité de votre instrument ainsi que la façon dont vous êtes parvenu à cette revendication.
13. Fournir le mode d'emploi qui accompagnera la trousse.

Guide relatif au format de l'étude

- a) Titre de l'étude
- b) Objectif
 - Décrire brièvement l'objectif
- c) Méthodologie
 - Type d'échantillon : description de la matrice
 - Nombre d'échantillons analysés (positifs et négatifs)
 - Caractérisation de l'échantillon : Nom du test ou de la méthode utilisé pour caractériser les échantillons
 - Algorithme de test : heure, réplicats, cycle, jours, site, etc.
- d) Résultats
 - Format tabulaire dans la mesure du possible
 - Analyse statistique
 - Résultats contradictoires (explication et résolution)
 - Résultats pour chaque milieu ou type d'échantillon
- e) Conclusion
 - Conclusion claire appuyant la revendication de rendement
 - Justification d'un écart relatif à la méthode

2 juin 2020 – Examen des réponses du demandeur aux questions de dépistage, reçues le 7 mai 2020

Nom de l'instrument	« TripleLock SARS-COV-2 Test Strips »
Fabricant	PRECISION BIOMONITORING INC.
N° de demande :	313602
Examinatrice de la DEM	Elana Cherry

1. Fournir une description complète de l'instrument, comprenant des détails sur chaque composante, de même qu'une justification pour sa conception, ainsi que pour votre sélection des réactifs et des tampons. Décrire les méthodes d'extraction et le matériel, ainsi que l'équipement PCR dont le fonctionnement avec votre trousse a été validé.

Réponse : Le test TripleLock™ SARS-CoV-2 de Precision Biomonitoring est un test RT-qPCR qualitatif conçu pour la détection du nouveau coronavirus humain provenant de prélèvements nasopharyngés stockés dans un milieu de transport viral provenant de patients, qui satisfait aux critères cliniques ou épidémiologiques de la COVID-19 aux fins de dépistage. Ce test est approprié aux fins d'une utilisation en laboratoire, en hôpital, en clinique ou au point de service à titre de moyen de diagnostic. Ce test a recours à une trousse d'extraction de l'ARN (p. ex. trousse de préparation pour l'ARN M1 2.0) et à un thermocycleur à PCRq (p. ex. dispositif médical Franklin three9), vendus au Canada par Precision Biomonitoring. Les tests TripleLock™ SARS-CoV-2 sont destinés à être utilisés par des professionnels de la santé agréés qui ont reçu une formation particulière sur l'utilisation de ce test offerte exclusivement par Precision Biomonitoring. Le test TripleLock™ SARS-CoV-2 de Precision Biomonitoring est un test RT-PCRq multiplexe conçu pour être utilisé avec des réactifs thermostables pouvant être expédiés, stockés et analysés à température ambiante. Pour exécuter le test, une trousse d'extraction de l'ARN et un thermocycleur à PCRq sont également nécessaires. La trousse de préparation d'échantillon d'ARN M1 2.0 (numéro de catalogue 3000536 de Biomeme Inc.) et le thermocycleur à PCRq Franklin three9 (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.) sont utilisés aux fins de validation. On suggère d'utiliser des pipettes à volume exact afin de simplifier le transfert de volumes exacts. L'ARN extrait peut être analysé immédiatement. Chaque extrait d'ARN est interrogé relativement à trois réactifs simultanément : Gène E, séquences non traduites et RNase P en tant que cible de contrôle positif humaine. Les séquences d'amorce sont fournies.

Commentaires de SC : Note d'examen : Le point de service est indiqué, cependant l'utilisateur prévu est le fournisseur de soins de santé.

Concernant la sous-section « G. Spécifications » dans la [réponse](#), le demandeur affirme que [TRADUCTION] « on travaille actuellement à le générer ». Cette déclaration est expliquée plus loin dans le document, à savoir à l'annexe C, où le demandeur énumère les tests de validation prévus (analytique, clinique et stabilité). Normalement, SC n'accepte pas les présentations ouvertes. Il en est question plus loin dans le présent rapport. Concernant la « collecte de spécimen », le demandeur affirme que [TRADUCTION] « la collecte de spécimen n'est pas incluse dans le test TripleLock™ SARS-CoV-2. Il est conçu pour être utilisé avec l'ARN extrait du milieu de transport viral provenant d'un prélèvement nasopharyngé effectué par un clinicien. » La réponse concernant la fourniture de la description de l'instrument est acceptable. Les détails seront évalués pendant l'examen.

AI : La description de l'instrument précise que le test est approprié aux fins d'une « utilisation en laboratoire, en hôpital, en clinique ou au point de service » [...] et qu'il est « est destiné à être utilisé par des professionnels de la santé agréés. » Pour les tests destinés à être utilisés dans un environnement de point de service, une étude hors laboratoire, effectuée dans les conditions d'utilisation prévues par les utilisateurs prévus, est requise. L'étude devrait être effectuée par un minimum de neuf opérateurs, dans les conditions d'utilisation prévues. Elle devrait comprendre un questionnaire afin d'évaluer la clarté du mode d'emploi, la capacité des utilisateurs de comprendre et d'interpréter le résultat et de faire fonctionner l'instrument, ainsi que la solidité de l'instrument. Veuillez fournir une étude hors laboratoire ou supprimer la revendication concernant l'utilisation au point de service. Une version révisée du mode d'emploi pourrait être nécessaire pour qu'il s'harmonise avec votre revendication.

2. Fournir une description de tous les contrôles utilisés avec la trousse (p. ex. contrôle négatif, contrôle positif, contrôle interne), y compris une justification pour leur sélection et leur provenance. Décrire les résultats attendus et les critères d'acceptation. S'assurer d'indiquer la concentration de la solution de contrôle positif par rapport à la LDD.

Réponse : Un contrôle négatif est fourni. Aucun contrôle positif n'est fourni, car le contrôle interne le prévoit. Le contrôle interne est conçu pour cibler la RNase P.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

3. Fournir une description claire indiquant les types de spécimens qui peuvent être utilisés avec l'instrument et les méthodes d'extraction qui doivent être utilisés pour chaque type. Veuillez prendre note que la preuve que vous présentez à l'appui de votre instrument doit inclure tous les types d'échantillons étiquetés, ou que vous devez fournir la preuve que ces types d'échantillons sont équivalents.

Réponse : Cet instrument est destiné à être utilisé avec des prélèvements nasopharyngés recueillis dans un milieu de transport viral. La trousse de préparation de l'échantillon ARN M1 2.0 constitue une méthode d'extraction suggérée pouvant être utilisée avec l'instrument.

Commentaires de SC : Une preuve d'extraction est requise.

AI : Fournir une preuve de la méthode d'extraction utilisée avec votre instrument, p. ex. le rapport d'étude documentant son utilisation et les résultats. Conformément à la description dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, vous devez présenter les résultats obtenus lors de votre validation humide au moyen d'un mélange principal lyophilisé, et d'amorces et de sondes humides, avec la trousse de préparation à ARN M1 (numéro de catalogue 3000536 de Biomeme Inc.) pour la préparation de l'ARN et l'analyse à l'aide du thermocycleur à PCRq Franklin (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.).

4. Décrire les séquences ciblées du génome SRAS-CoV-2. Fournir une liste de toutes les amorces et de tous les ensembles de sondes, et décrire brièvement ce qu'ils détectent et indiquer leurs séquences nucléotidiques. Indiquer si la chimie du complexe biotine-streptavidine/avidine est utilisée dans toutes les étapes du test. Vous pouvez inclure toute la littérature à l'appui pertinente.

Réponse : Ce test cible le gène E et les séquences non traduites du génome du SRAS-CoV-2 et de la RNase P à titre de contrôle interne positif. Le gène de la RNase P est un gène humain à copie unique qui encode le

groupement ARN pour l'enzyme de la RNase P, utilisé à titre de cible humaine endogène dans ce test afin de confirmer l'amplification réussie de l'échantillon en l'absence du SRAS-CoV-2.

Les séquences d'amorce sont fournies.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

5. Indiquer l'utilisation prévue, les utilisateurs prévus et les conditions de test prévues qui doivent être utilisés avec votre instrument (laboratoire, point de service).

Réponse : Cet instrument est conçu pour être utilisé par des professionnels de la santé pour la détection qualitative *in vitro* de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans les prélèvements nasopharyngés provenant de patients avec ou sans symptômes d'infections soupçonnés d'avoir contracté la COVID-19. Le test peut être utilisé en laboratoire ou au point de service.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable. Le demandeur sera avisé que l'utilisation au point de service doit être validée au moyen d'une étude hors laboratoire (voir AI ci-dessus).

6. Fournir un rapport d'étude, ou un résumé détaillé des méthodes et des résultats, pour justifier la limite de détection revendiquée (LDD) ou la sensibilité analytique. La LDD peut être déterminée par l'addition de l'ARN ou du virus inactivé dans la matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice doit constituer la matrice clinique la plus exigeante. L'étude initiale exige une série de dilutions comprenant 3 réplicats pour chaque concentration. L'étude de confirmation comprenant 20 réplicats de la concentration finale est nécessaire. Une description précise (indiquant la source et la séquence) des échantillons utilisés dans ces études est nécessaire.

Réponse : Fournie à l'annexe A.

Commentaires de SC : L'annexe A est une publication préliminaire d'une publication. L'étude sur la LDD est incluse. Des dilutions décimales en série d'ARN du SRAS-CoV-2 ont été préparées et analysées en triplicatas. Des dilutions d'un bon échantillon prélevé sur un patient ont également été analysées. Aucun test de confirmation, tel que précisé dans la question, n'a été présenté.

AI : Comme il a été demandé précédemment, et conformément à la description présentée dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C de votre réponse, une étude de LDD de confirmation portant sur 20 réplicats de la concentration finale est requise.

7. Fournir les résultats de votre analyse *in silico* de l'inclusivité, incluant le % d'identité par rapport aux séquences de la COVID-19 publiées.

Réponse : Fournie.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

8. Fournir les résultats des études de réactivité croisée propres à la matrice qui démontrent que les pathogènes suivants ne présentent aucune réaction croisée avec le test. Les analyses *in silico* et tous les résultats actuellement disponibles des tests humides devraient être soumis.

Remarque : Dans le cas des tests humides, des concentrations de 10^6 UFC/ml ou plus pour les bactéries et de 10^5 UFP/ml ou plus pour les virus sont recommandées.

Remarque : Si l'analyse *in silico* révèle une homologie $\geq 80\%$ entre les micro-organismes à réactivité croisée et les amorces/sondes de test, il est recommandé d'effectuer une étude d'interférence microbienne avec le SRAS-CoV-2 et les micro-organismes pour lesquels les amorces/sondes de test présentent une homologie ou de présenter une justification scientifique appropriée qui étaye l'utilité clinique de votre test compte tenu de vos résultats.

Pathogènes de grande priorité appartenant à la même famille génétique	Organismes de grande priorité vraisemblablement 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 à 4
Coronavirus humain NL63	Influenza A et B
SRAS-coronavirus	Entérovirus (p. ex. EV68)
Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)	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 pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Lavage nasal humain groupé – pour représenter la flore microbienne diversifiée dans les voies respiratoires humaines
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermis</i>
	<i>Staphylococcus salivarius</i>

Réponse : Fournie à l'annexe A.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

- Fournir les rapports d'étude pour les essais d'interférence des substances endogènes (Hb, bilirubine, protéines, TG, AHAM, FR, IgG totale, IgM totale), et des substances exogènes (médicaments courants).

Réponse : S.O.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable, car les spécimens font l'objet d'une extraction avant l'analyse.

- Fournir les rapports d'étude pour les essais de précision. Effectuer des essais de précision internes (c.-à-d. sur le site du fabricant) conformément à la norme EP5-A2 du CLSI. Dans le cadre de l'arrêté d'urgence, la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 réplicats) est acceptable afin de fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (à l'intérieur du cycle) et de reproductibilité du test. Une évaluation complète de la répétabilité à l'aide de la conception 20x2x2 (20 jours x 2 cycles par jour x 2 réplicats) est prévue au moment de l'autorisation.

Réponse : Fournie à l'annexe C.

Commentaires de SC : L'annexe C correspond à un « Calendrier de validation supplémentaire », énumérant toutes les études de validation planifiées (voir les renseignements dans l'encadré ci-dessous). Exception faite de l'étude de stabilité préliminaire, et peut-être de l'étude de répétabilité, il ne sera pas possible d'évaluer cette demande en l'absence des données ci-dessous.

Calendrier de validation supplémentaire

Nous demandons un délai afin de permettre l'analyse des amorces/sondes lyophilisées.

- La validation humide sera effectuée au moyen d'un mélange principal lyophilisé, et d'amorces et de sondes humides, avec la trousse de préparation à ARN M1 (numéro de catalogue 3000536 de Biomeme Inc.) pour la préparation de l'ARN et l'analyse à l'aide du thermocycleur à PCRq Franklin (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.).
- Validation humide – spécificité : Le 22 mai 2020
- Validation humide – échantillon clinique, incluant la LDD : Le 31 mai 2020
- La LDD sera déterminée au moyen de 3 réplicats de 3 concentrations, suivi de 20 réplicats à la LDD.
- Les essais de rendement clinique seront effectués à l'aide d'au moins 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs.
- La validation restante sera effectuée à l'aide d'une trousse entièrement lyophilisée, incluant les amorces.
- Étude de stabilité préliminaire : Le 15 juin 2020, la stabilité du mélange principal lyophilisé sera déterminée par l'analyse de 3 réplicats d'un échantillon de plasmide de contrôle à 1 concentration dans la gamme moyenne de la capacité du test tous les 3 jours sur une période de 15 jours pour commencer. Cela se poursuivra toutes les semaines jusqu'à concurrence de 3 mois.
- Validation entièrement lyophilisée (essai de la LDD et clinique) avec répétabilité de 5 jours. Le 15 juin 2020
- La LDD sera déterminée au moyen de 3 réplicats de 3 concentrations, suivi de 20 réplicats à la LDD. Les essais cliniques seront effectués à l'aide d'au moins 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs. La répétabilité sera analysée au moyen de 5 réplicats d'un échantillon à une concentration dans la gamme moyenne de la capacité d'essai, sur 3 différents instruments, répétés sur 5 jours.
- Répétabilité complète sur 20 jours. Le 30 juin 2020. La répétabilité sur 20 jours sera effectuée à la fin de la période d'analyse de 5 jours susmentionnée, avec la même concentration de l'échantillon, mais avec 2 réplicats sur 2 instruments, pendant une période supplémentaire de 15 jours.

AI : En ce qui concerne le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, la réception d'un grand nombre de ces études est requise aux fins d'évaluation — et d'autorisation — de votre instrument. Étant donné que l'on considère les résultats de ces études comme essentiels pour l'évaluation (notamment dans l'évaluation clinique), Santé Canada vous demande de soumettre les renseignements lorsqu'ils seront prêts, dans une seule réponse. L'examen de votre demande sera accéléré lorsque tous les renseignements auront été reçus; le processus pourrait être plus long si les renseignements sont présentés un rapport à la fois.

11. Fournir les rapports pour toutes les études de rendement clinique ayant recours à des échantillons positifs connus ou échantillons cliniques artificiels. Un minimum de **30 spécimens réactifs et de 30 spécimens non réactifs** est requis. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est requise. Dans le cas des échantillons réactifs, 20 échantillons à 1x-2x LDD démontrant un taux de concordance de 95 % sont requis. Les autres concentrations et non réactifs devraient démontrer un taux de concordance de 100 %. Une justification statistique pour la taille d'échantillon de l'étude devrait également être présentée.

Réponse : Fournie à l'annexe A.

Commentaires de SC : L'étude clinique à l'annexe A ne satisfait pas aux exigences de l'AU.

Le demandeur [TRADUCTION] « a analysé 4 192 spécimens cliniques dans deux sites hospitaliers et à l'aide de deux instruments (CFX96 et Rotor Gene). La positivité du gène E dans le cadre du test triplex a été utilisé à titre de référence interne. On a dénombré un total de 88 gènes E positifs et de 4 104 gènes E négatifs. On a également dénombré 88 séquences non traduites positives et 4 104 séquences non traduites négatives, démontrant un taux de concordance de 100 % entre les lectures des séquences non traduites et des gènes E. Par conséquent, le test des séquences non traduites affiche une sensibilité et une spécificité cliniques de 100 %, et un rendement comparable à l'échelle de différents instruments. »

Les résultats entre les deux thermocycleurs ont été comparés sans calcul approprié de la sensibilité et de la spécificité. Aucune norme de référence convenable n'a été utilisée.

	POS	NÉG	Total
Rotor Gene	49	2 644	2693
CFX96	39	1 460	1 499
Total	88	4 104	4 192

La réponse n'est pas acceptable.

AI : L'étude clinique à l'annexe A ne satisfait pas aux exigences de l'AU. Conformément à votre Calendrier de validation supplémentaire à l'annexe C, Santé Canada souligne qu'une nouvelle étude de rendement est prévue avec un minimum de 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est requise. La référence devrait être un test RT-PCR de comparaison autorisé aux termes de l'arrêté d'urgence. En l'absence d'une autorisation de Santé Canada, une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration des États-Unis ou une déclaration d'admissibilité à l'approvisionnement par l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la procédure d'inscription des utilisations d'urgence (Emergency Use Listing Procedure) sera acceptée. Vérifier les liens associés pour déterminer si le test RT-PCR de comparaison est admissible pour être utilisé comme comparaison pour l'étude clinique :

[Autorisation COVID-19 de Santé Canada](#)

[Emergency Use Authorization from the United States Food and Drug Administration](#) (uniquement disponible en anglais)

[World Health Organization under the Emergency Use Listing Procedure](#) (uniquement disponible en anglais)

Dans le cas des échantillons réactifs, 20 échantillons à 1x-2x LDD démontrant un taux de concordance de 95 % sont requis. Les autres concentrations et non réactifs devraient démontrer un taux de concordance de 100 %. Une justification statistique pour la taille d'échantillon de l'étude devrait également être présentée.

Dans l'étude clinique présentée à l'annexe A, les résultats provenant du Rotor Gene et du CFX96 ont été comparés les uns avec les autres. Veuillez prendre note que cela n'évalue pas la sensibilité et la spécificité cliniques de votre test, ce qui est nécessaire aux fins d'évaluation.

12. Stabilité (durée de vie et stabilité pendant l'expédition et le transport)

Fournir tous les éléments de preuve actuellement disponibles appuyant la stabilité de la trousse de test, y compris la stabilité de l'échantillon. Subsidiairement, présentez un plan relatif à des études de stabilité.

Veillez prendre note qu'il n'est pas nécessaire que les études de stabilité du réactif soient achevées au moment de la délivrance de l'AU, cependant la conception de l'étude devrait faire l'objet d'un accord pendant l'examen de votre demande, et les études de stabilité devraient commencer au plus tard immédiatement après avoir obtenu l'autorisation. Présenter la revendication que vous formulez relativement à la stabilité de votre instrument ainsi que la façon dont vous êtes parvenu à cette revendication.

Réponse : Fournie à l'annexe C :

Étude de stabilité préliminaire : Le 15 juin 2020, la stabilité du mélange principal lyophilisé sera déterminée par l'analyse de 3 réplicats d'un échantillon de plasmide de contrôle à 1 concentration dans la gamme moyenne de la capacité du test tous les 3 jours sur une période de 15 jours pour commencer. Cela se poursuivra toutes les semaines jusqu'à concurrence de 3 mois.

Commentaires de SC : Des études de stabilité supplémentaires sont requises.

AI : Dans votre plan de stabilité, veuillez inclure le protocole pour les études qui évalueront la durée de conservation, la stabilité en cours d'utilisation, l'expédition et la stabilité au gel-dégel. Le plan de validation de la stabilité préliminaire présenté ne fournira pas suffisamment de renseignements requis aux fins d'autorisation. Vous pourriez vouloir consulter les études conformes aux normes ISO 23640:2011 et CLSI EP25-A:2009.

13. Fournir le mode d'emploi qui accompagnera la trousse.

Réponse : Fournie à l'annexe B.

Commentaires de SC : Un mode d'emploi est fourni. Cependant, elles devraient être révisées lors de l'examen afin d'inclure les éléments requis.

QUESTIONS SUPPLÉMENTAIRES

1. La description de l'instrument précise que le test est approprié aux fins d'une « utilisation en laboratoire, en hôpital, en clinique ou au point de service » [...] et qu'il est « est destiné à être utilisé par des professionnels de la santé agréés. » Pour les tests destinés à être utilisés dans un environnement de point de service, une étude hors laboratoire, effectuée dans les conditions d'utilisation prévues par les utilisateurs prévus, est requise. L'étude devrait être effectuée par un minimum de neuf opérateurs, dans les conditions d'utilisation prévues. Elle devrait comprendre un questionnaire afin d'évaluer la clarté du mode d'emploi, la capacité des utilisateurs de comprendre et d'interpréter le résultat et de faire fonctionner l'instrument, ainsi que la solidité de l'instrument. Veuillez fournir une étude hors laboratoire ou supprimer la revendication concernant l'utilisation au point de service. Une version révisée du mode d'emploi pourrait être nécessaire pour qu'il s'harmonise avec votre revendication.
2. Fournir une preuve de la méthode d'extraction utilisée avec votre instrument, p. ex. le rapport d'étude documentant son utilisation et les résultats. Conformément à la description dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, vous devez présenter les résultats obtenus lors de la validation humide planifiée au moyen d'un mélange principal lyophilisé, et d'amorces et de sondes humides, avec la trousse de préparation à ARN M1 (numéro de catalogue 3000536 de Biomeme Inc.) pour la

préparation de l'ARN et l'analyse à l'aide du thermocycleur à PCRq Franklin (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.).

3. Comme il a été demandé précédemment, et conformément à la description présentée dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C de votre réponse, une étude de LDD de confirmation portant sur 20 répliquats de la concentration finale est requise.
4. En ce qui concerne le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, la réception d'un grand nombre de ces études est requise aux fins d'évaluation — et d'autorisation — de votre instrument. Étant donné que l'on considère les résultats de ces études comme essentiels pour l'évaluation (notamment dans l'évaluation clinique), Santé Canada vous demande de soumettre les renseignements lorsqu'ils seront prêts, dans une seule réponse. L'examen de votre demande sera accéléré lorsque tous les renseignements auront été reçus; le processus pourrait être plus long si les renseignements sont présentés un rapport à la fois.
5. L'étude clinique à l'annexe A ne satisfait pas aux exigences de l'AU. Conformément à votre Calendrier de validation supplémentaire à l'annexe C, Santé Canada souligne qu'une nouvelle étude de rendement est prévue avec un minimum de 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est requise. La référence devrait être un test RT-PCR de comparaison autorisé aux termes de l'arrêté d'urgence. En l'absence d'une autorisation de Santé Canada, une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration des États-Unis ou une déclaration d'admissibilité à l'approvisionnement par l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la procédure d'inscription des utilisations d'urgence (Emergency Use Listing Procedure) sera acceptée. Vérifier les liens associés pour déterminer si le test RT-PCR de comparaison est admissible pour être utilisé comme comparaison pour l'étude clinique :

[Autorisation COVID-19 de Santé Canada](#)

[Emergency Use Authorization from the United States Food and Drug Administration](#) (uniquement disponible en anglais)

[World Health Organization under the Emergency Use Listing Procedure](#) (uniquement disponible en anglais)

Dans le cas des échantillons réactifs, 20 échantillons à 1x-2x LDD démontrant un taux de concordance de 95 % sont requis. Les autres concentrations et non réactifs devraient démontrer un taux de concordance de 100 %. Une justification statistique pour la taille d'échantillon de l'étude devrait également être présentée.

Dans l'étude clinique présentée à l'annexe A, les résultats provenant du Rotor Gene et du CFX96 ont été comparés les uns avec les autres. Veuillez prendre note que cela n'évalue pas la sensibilité et la spécificité cliniques de votre test, ce qui est nécessaire aux fins d'évaluation.

6. Dans votre plan de stabilité, veuillez inclure le protocole pour les études qui évalueront la durée de conservation, la stabilité en cours d'utilisation, l'expédition et la stabilité au gel-dégel. Le plan de validation de la stabilité préliminaire présenté ne fournira pas suffisamment de renseignements requis aux fins d'autorisation. Vous pourriez vouloir consulter les études conformes aux normes ISO 23640:2011 et CLSI EP25-A:2009.

15 juin 2020 – Examen des réponses du demandeur aux questions de dépistage, reçues le [15 juin 2020](#)

Nom de l'instrument	« TripleLock SARS-COV-2 Test Strips »
Fabricant	PRECISION BIOMONITORING INC.
N° de demande :	313602
Examinatrice de la DEM	Elana Cherry

1. La description de l'instrument précise que le test est approprié aux fins d'une « utilisation en laboratoire, en hôpital, en clinique ou au point de service » [...] et qu'il est « est destiné à être utilisé par des professionnels de la santé agréés. » Pour les tests destinés à être utilisés dans un environnement de point de service, une étude hors laboratoire, effectuée dans les conditions d'utilisation prévues par les utilisateurs prévus, est requise. L'étude devrait être effectuée par un minimum de neuf opérateurs, dans les conditions d'utilisation prévues. Elle devrait comprendre un questionnaire afin d'évaluer la clarté du mode d'emploi, la capacité des utilisateurs de comprendre et d'interpréter le résultat et de faire fonctionner l'instrument, ainsi que la solidité de l'instrument. Veuillez fournir une étude hors laboratoire ou supprimer la revendication concernant l'utilisation au point de service. Une version révisée du mode d'emploi pourrait être nécessaire pour qu'il s'harmonise avec votre revendication.

Réponse : La mention relative au point de service a été supprimée de la description et du mode d'emploi. (Voir l'annexe A)

Commentaires de SC : L'annexe A est une refonte du mode d'emploi. La réponse est acceptable.

2. Fournir une preuve de la méthode d'extraction utilisée avec votre instrument, p. ex. le rapport d'étude documentant son utilisation et les résultats. Conformément à la description dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, vous devez présenter les résultats obtenus lors de la validation humide planifiée au moyen d'un mélange principal lyophilisé, et d'amorces et de sondes humides, avec la trousse de préparation à ARN M1 (numéro de catalogue 3000536 de Biomeme Inc.) pour la préparation de l'ARN et l'analyse à l'aide du thermocycleur à PCRq Franklin (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.).

Réponse : La trousse de préparation ARN M1 a été utilisée aux fins de tests de la LDD (annexe C), d'essais humides de la spécificité (annexe C) et de essais cliniques (annexe D), démontrant son efficacité.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

3. Comme il a été demandé précédemment, et conformément à la description présentée dans le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C de votre réponse, une étude de LDD de confirmation portant sur 20 répliquats de la concentration finale est requise.

Réponse : Les résultats présentés à l'annexe C indiquent que le cycle des TripleLock SARS-COV-2 Test Strips à l'aide de réactifs humides sur un équipement PCR Franklin correspond à 50 copies du SRAS-CoV-2 dans une entrée d'échantillon de 50 µL dans la préparation de l'échantillon M1. Cela se traduit par environ 200 copies dans la réaction RT-PCRq finale. L'annexe C contient tous les détails.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

4. En ce qui concerne le Calendrier de validation supplémentaire présenté à l'annexe C dans votre réponse, la réception d'un grand nombre de ces études est requise aux fins d'évaluation — et d'autorisation — de votre instrument. Étant donné que l'on considère les résultats de ces études comme essentiels pour l'évaluation (notamment dans l'évaluation clinique), Santé Canada vous demande de soumettre les renseignements lorsqu'ils seront prêts, dans une seule réponse. L'examen de votre demande sera accéléré lorsque tous les renseignements auront été reçus; le processus pourrait être plus long si les renseignements sont présentés un rapport à la fois.

Réponse : Le calendrier rajusté pour l'achèvement de ces tests figure à l'annexe B. Les retards liés à l'approvisionnement ont retardé les progrès dans une certaine mesure, cependant la validation au moyen d'amorces et de sondes humides a été achevée (annexe E). Nous poursuivons la validation au moyen du test entièrement lyophilisé.

La validation humide sera effectuée au moyen d'un mélange principal lyophilisé, d'amorces et de sondes humides, à l'aide de la trousse de préparation ARN M1 (numéro de catalogue 3000536 Biomeme Inc.) pour la préparation de l'ARN et sera exécutée sur le thermocycleur PCRq Franklin (numéro de catalogue 1000003 de Biomeme Inc.).

- Validation humide – spécificité : achevée et incluse dans le document de réponse.
- Validation humide – LDD achevée; les essais cliniques sont achevés pour 68 échantillons de patients précédemment analysés (voir l'annexe C).
- La LDD sera déterminée au moyen de 3 réplicats de 3 concentrations, suivi de 20 réplicats à la LDD.
- Les essais de rendement clinique seront effectués à l'aide d'au moins 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs.
- La validation restante sera effectuée à l'aide d'une trousse entièrement lyophilisée, incluant les amorces.
- L'étude de stabilité a été mise à jour et incluse dans le document de réponse.

Validation entièrement lyophilisée (essai de la LDD et clinique) avec répétabilité de 5 jours. Le 30 juin 2020

- La LDD sera déterminée au moyen de 3 réplicats de 3 concentrations, suivi de 20 réplicats à la LDD. Les essais cliniques seront effectués à l'aide d'au moins 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs, et le rendement sera comparé au test des CDC pour l'utilisation d'urgence de la FDA (de IDT; 2019-nCov CDC EUA Kit, numéro de produit 10006770)
- La répétabilité sera analysée au moyen de 5 réplicats d'un échantillon à une concentration dans la gamme moyenne de la capacité de test, sur 3 différents instruments, répétés sur 5 jours.
- Répétabilité complète sur 20 jours. Le 15 juillet 2020
La répétabilité sur 20 jours sera effectuée à la fin de la période d'analyse de 5 jours susmentionnée, avec la même concentration de l'échantillon, mais avec 2 réplicats sur 2 instruments, pendant une période supplémentaire de 15 jours.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable.

5. L'étude clinique à l'annexe A ne satisfait aux exigences de l'AU. Conformément à votre Calendrier de validation supplémentaire à l'annexe C, Santé Canada souligne qu'une nouvelle étude de rendement est

prévue avec un minimum de 30 échantillons positifs et de 30 échantillons négatifs. La validation des échantillons réactifs et non réactifs au moyen d'une norme de référence est requise. La référence devrait être un test RT-PCR de comparaison autorisé aux termes de l'arrêté d'urgence. En l'absence d'une autorisation de Santé Canada, une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration des États-Unis ou une déclaration d'admissibilité à l'approvisionnement par l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la procédure d'inscription des utilisations d'urgence (Emergency Use Listing Procedure) sera acceptée. Vérifier les liens associés pour déterminer si le test RT-PCR de comparaison est admissible pour être utilisé comme comparaison pour l'étude clinique :

[Autorisation COVID-19 de Santé Canada](#)

[Emergency Use Authorization from the United States Food and Drug Administration](#) (uniquement disponible en anglais)

[World Health Organization under the Emergency Use Listing Procedure](#) (uniquement disponible en anglais)

Dans le cas des échantillons réactifs, 20 échantillons à 1x-2x LDD démontrant un taux de concordance de 95 % sont requis. Les autres concentrations et non réactifs devraient démontrer un taux de concordance de 100 %. Une justification statistique pour la taille d'échantillon de l'étude devrait également être présentée.

Dans l'étude clinique présentée à l'annexe A, les résultats provenant du Rotor Gene et du CFX96 ont été comparés les uns avec les autres. Veuillez prendre note que cela n'évalue pas la sensibilité et la spécificité cliniques de votre test, ce qui est nécessaire aux fins d'évaluation.

Réponse : Nous avons ajouté une comparaison à un test de référence à nos plans d'évaluation clinique (voir l'annexe B pour le plan modifié et l'annexe D pour les résultats de la validation clinique comparés à un test de référence).

Commentaires de SC : L'annexe D contient des renseignements concernant la spécificité, pas l'évaluation clinique.

L'évaluation clinique figure à l'annexe E.

Des échantillons cliniques ont été obtenus et analysés à la St. Joseph's Hospital, à Hamilton, en Ontario. Chaque échantillon clinique a fait l'objet de deux tests : le 2019-nCoV Kit des CDC et le test TripleLock SARS-COV-2 de Precision Biomonitoring. Voici la conclusion du rapport : [TRADUCTION] « Un total de 34 échantillons de patients cliniques positifs et de 34 échantillons de patients cliniques négatifs ont été analysés à l'aide du test TripleLock SARS-COV-2 de Precision Biomonitoring ainsi qu'avec un test de référence (EUA Test Kit des CDC). Le taux de concordance entre le test TripleLock SARS-COV-2 de Precision Biomonitoring et le test de référence s'élevait à 94 % (64/68). »

La réponse est acceptable aux fins de présélection.

6. Dans votre plan de stabilité, veuillez inclure le protocole pour les études qui évalueront la durée de conservation, la stabilité en cours d'utilisation, l'expédition et la stabilité au gel-dégel. Le plan de validation de la stabilité préliminaire présenté ne fournira pas suffisamment de renseignements requis aux fins d'autorisation. Vous pourriez vouloir consulter les études conformes aux normes ISO 23640:2011 et CLSI EP25-A:2009.

Réponse : Étant donné que ce produit est stocké, expédié et utilisé à température ambiante, les études sur l'expédition et la durée de conservation ont été combinées, et aucune étude de stabilité au gel-dégel n'est requise. L'annexe F comprend le plan mis à jour.

Commentaires de SC : La réponse est acceptable aux fins de présélection.

Décision relative au dossier

1. Antécédents

Le demandeur a présenté une demande d'autorisation pour l'instrument susmentionné en vertu de l'**Arrêté d'urgence concernant l'importation et la vente d'instruments médicaux destinés à être utilisés à l'égard de la COVID-19.**

Dans sa demande initiale, le demandeur n'a pas fourni de preuves suffisantes pour permettre une évaluation complète de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité de l'instrument en question. Par conséquent, des renseignements supplémentaires ont été demandés, comme indiqué précédemment.

2. Évaluation

Toutes les réponses aux demandes de renseignements supplémentaires sont jugées acceptables aux fins de présélection dans l'examen.

3. Conclusion

Le demandeur n'a pas fourni le niveau de preuves scientifiques requis pour permettre une évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité de l'instrument, comme l'exige l'AU et comme le souligne la **Ligne directrice sur les exigences relatives aux tests sérologiques d'anticorps soumis en vertu de l'arrêté d'urgence concernant la COVID-19.**

4. Recommandation

Recommander aux fins d'examen..... X. Le 15 juin 2020

Recommander aux fins de rejet.....