

Test de diagnostic de la COVID-19

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

Nom de l'instrument	ALINITY M SARS-COV-2 AMP KIT, ALINITY M SARS-COV-2 CTRL KIT
Fabricant	ABBOTT MOLECULAR INC.
Demande n°	316848
Technologie	PCR
Lieu des tests	Laboratoire
Dépistage de la Division de l'évaluation des matériels	Ian Aldous

Notes à l'examineur	
---------------------	--

	Lignes directrices	Acceptable	Commentaires
Description de l'instrument	<p>Type de technologie Instrumentation nécessaire Type d'échantillon et méthodes de collecte Lieu des tests : Laboratoire ou point de service Méthodes d'extraction Séquence ciblée Sondes et séquences d'amorçage Contrôles (attribution de valeur, fournis avec la trousse) Méthode de détection : potentiel d'interférence de biotine Utilisation prévue évaluée lors de l'examen</p>	O	
Limite de détection	<p>Injection d'ARN et de virus inactivé dans une matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice devrait représenter la matrice clinique la plus difficile.</p> <p>Étude initiale Série de dilutions comprenant trois réplicats pour chaque concentration.</p> <p>Étude de confirmation 20 réplicats de la concentration finale. Critères d'acceptation : 19/20 positif</p>	N	Résumés seulement
Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse in silico, notamment le pourcentage d'identité des séquences de COVID19 publiées. 100 % des séquences publiées doivent être détectables. 	N	Résumés seulement
Réactivité croisée (exclusivité)	<ul style="list-style-type: none"> Fournir les résultats de l'analyse in silico des amorces et des sondes contre : la flore respiratoire commune, les autres infections virales Il est recommandé de procéder à des tests BOEW La réactivité croisée est définie comme une homologie supérieure à 80 % La réactivité croisée propre à la matrice doit être évaluée, Interférants exogènes/endogènes : dépend du type d'échantillon (sang, expectoration, selles). Les études sur les substances interférentes ne sont pas requises pour les tests PCR classiques/bien établis (RT-PCR) utilisant des échantillons respiratoires; toutefois, pour les nouveaux types de tests moléculaires, comme les diverses méthodes isothermes, l'analyse des substances interférentes potentielles sera requise même pour les échantillons respiratoires. Référence canadienne CLSI EP07. 	N	Résumés seulement
Précision	Effectuer des tests de précision internes (c.-à-d. sur le site du fabricant) conformément au CLSI, EP5-A2. Dans le contexte du SAP, la conception 3x5x5	N	Résumés seulement

	(3 instruments x 5 jours x 5 réplicats) est acceptable pour fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (à l'intérieur de l'essai) et de la reproductibilité de l'analyse. Une évaluation complète de la répétabilité à l'aide de la méthode 20x2x2 (20 jours x 2 essais par jour x 2 répétitions) est prévue au moment de l'octroi de la licence.		
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'arrêté d'urgence (AU), mais le plan d'étude doit être convenu lors de l'examen et les études de stabilité doivent commencer immédiatement après l'autorisation 	N	Résumés seulement
Évaluation clinique	Échantillons cliniques connus Minimum de 30 échantillons réactifs et 30 échantillons non réactifs <ul style="list-style-type: none"> Autres concentrations et non-réactifs (100 % de concordance) 	N	Au total, 40 échantillons artificiels positifs ont été testés avec limites de détection 1X à 2X et 20x.
Point de service	Études sur les patients proches réalisées en milieu clinique par les utilisateurs visés. Minimum de neuf opérateurs et questionnaire pour évaluer la clarté des instructions d'utilisation.	S. O.	
Étiquetage	Instructions d'utilisation Étiquettes de réactifs La déclaration d'utilisation prévue sera évaluée lors de l'examen	O	
Qualité	<ul style="list-style-type: none"> Certificat du système de gestion de la qualité fourni? Preuve du programme de libération des lots 	O	

Questions standard (1^{er} tour) :

- Sélectionnez le préambule et les questions appropriées pour la demande.
- Envoyez vos questions par courriel à l'administrateur examinateur

Vous êtes invité à répondre au présent courriel en fournissant les renseignements demandés, dans un délai de 10 jours civils. Si vous ne répondez pas au présent courriel dans un délai de 10 jours civils, votre absence de réponse constituera un retrait officiel de votre demande. Dans un tel cas, Santé Canada cessera de communiquer avec vous au sujet de votre demande et attribuera la mention « retirée » à votre demande dans sa base de données.

Vous êtes invité à répondre à toutes les questions dans un seul et même dossier exhaustif, en utilisant un format de questions-réponses avec renvois aux pièces jointes, au besoin. Vous devez présenter votre réponse dans une seule communication électronique; les pièces jointes peuvent être ajoutées dans un fichier compressé en format zip. Veuillez vous assurer de fournir les rapports d'étude proprement dits sur demande; il n'est pas jugé suffisant de vous contenter d'énoncer les caractéristiques de performance sans fournir les résultats scientifiques. L'absence de réponse complète et exhaustive peut entraîner le rejet de la demande.

Des prolongations peuvent être accordées pour un total maximal de 30 jours. Si vous avez besoin de plus de 30 jours (par exemple, pour mener une nouvelle étude), veuillez retirer votre demande actuelle et la présenter de nouveau, lorsque vous avez achevé la demande nouvelle demande complète. Pour demander une prolongation, veuillez répondre au présent courriel et indiquer la date, dans les 30 prochains jours, à laquelle vous pourrez présenter les renseignements requis.

Pour un grand nombre des questions ci-après, des énoncés sont présentés dans les instructions d'utilisation, mais aucune preuve (rapports scientifiques) n'a été fournie.

Pour certaines des questions ci-après, des résumés très succincts ont été fournis, mais ces résumés n'étaient pas suffisamment détaillés pour être examinés.

Veiller à ce que les rapports d'étude réels soient fournis sur demande. En général, il ne suffit pas d'énoncer des caractéristiques de performance sans fournir de preuves scientifiques à l'appui. Le défaut de fournir les renseignements demandés peut entraîner le refus de votre demande.

À titre indicatif, le format attendu des résumés figure à la suite des questions.

Questions :

1. Veuillez fournir une description complète du dispositif, ainsi que des détails et une justification liés à sa conception et à votre sélection de tous les réactifs. Veuillez présenter une description détaillée de tous les éléments, y compris leur composition et leur source.
2. Veuillez décrire tous les instruments requis pour effectuer le test, du prélèvement de l'échantillon au résultat. Veuillez fournir des détails sur les paramètres de réaction requis (température, durée).
3. Veuillez décrire clairement les types d'échantillons pouvant être utilisés avec le dispositif, les méthodes d'extraction devant être utilisées pour chacun et le volume d'échantillons requis. Veuillez noter que les preuves que vous fournissez à l'appui de votre dispositif doivent comprendre tous les types d'échantillons étiquetés, ou vous devez fournir la preuve que ces types d'échantillons sont équivalents.
4. Veuillez décrire les méthodes d'extraction d'échantillons requises pour tous les types d'échantillons revendiqués, y compris les trousse et instruments commerciaux précis, le cas échéant, devant être utilisées avec le dispositif de dépistage. Veuillez présenter le rapport d'étude fournissant la preuve que les méthodes d'extraction fonctionnent avec le dispositif de dépistage.
5. Veuillez décrire en détail tous les contrôles utilisés avec la trousse (par exemple, contrôle négatif, contrôle positif, contrôle interne), y compris une justification de leur sélection, et leur source. Veuillez indiquer les séquences précises des cibles, des amorces et des sondes, le cas échéant. Veuillez décrire la fréquence d'utilisation recommandée, les résultats attendus et les critères d'acceptation. Veuillez vous assurer de désigner la concentration du contrôle positif par rapport aux limites de détection.
6. Veuillez décrire les séquences ciblées du génome du SRAS-CoV-2. Veuillez fournir une liste de toutes les amorces et de tous les ensembles de sondes et veuillez décrire brièvement ce qu'ils détectent, et présenter leurs séquences d'acides nucléiques. Veuillez indiquer si la chimie biotine-streptavidine/avidine est utilisée à l'une des étapes du dépistage. Vous pouvez présenter des documents pertinents à l'appui.
7. Veuillez présenter un rapport d'étude, ou un résumé détaillé des méthodes et des résultats, pour étayer la limite de détection (LD)/sensibilité analytique déclarée. La LD peut être déterminée en injectant de l'ARN ou un virus inactivé dans une matrice clinique (de préférence) ou artificielle. La matrice retenue devrait représenter la matrice clinique la plus difficile. L'étude initiale exige une série de dilutions comprenant trois répétitions pour chaque concentration. L'étude de confirmation avec 20 répétitions de la concentration finale est requise. Vos réponses doivent comprendre une description détaillée des échantillons (virus vivant ou inactivé, ARN viral) utilisés dans ces études, y compris leur source.
8. Veuillez fournir une description de votre analyse *in silico* de l'inclusivité, y compris les paramètres de recherche dans la base de données, le nombre de séquences SRAS-CoV-2 analysées, la date à laquelle l'analyse a été effectuée, etc. Veuillez fournir un résumé des résultats, y compris le pourcentage d'identité des séquences COVID19 publiées actuellement, une description de toute non-concordance et une discussion de leur effet sur les résultats de votre analyse.
9. Veuillez fournir les résultats d'études de réactivité croisée propres à la matrice démontrant que les agents pathogènes suivants ne présentent pas de réaction croisée avec l'analyse. L'analyse *in silico* et tous les résultats actuellement disponibles des tests BOEW doivent être présentés.

Remarque : pour les tests BOEW, des concentrations minimales de 10^6 CFU/mL pour les bactéries et de 10^5 pfu/mL pour les virus sont recommandées.

Remarque : si l'analyse *in silico* révèle une homologie de 80 % et plus entre les micro-organismes à réactivité croisée et vos amorces/sondes d'analyse, nous vous recommandons de mener une étude d'interférence microbienne avec le SARS-CoV-2 et les micro-organismes pour lesquels vos

amorces/sondes d'analyse présentent une homologie, ou de fournir une justification scientifique convenable qui étaye l'utilité clinique de votre analyse, 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 (hMPV)
Coronavirus humain HKU1	Virus de parainfluenza 1-4
Coronavirus humain NL63	Grippe 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 pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Lavage nasal humain combiné – pour représenter la flore microbienne diverse des voies respiratoires humaines
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermis</i>
	<i>Staphylococcus salivarius</i>

10. Veuillez fournir les rapports d'étude pour les tests d'interférence de toutes les substances endogènes et exogènes proposées (médicaments courants).
11. Veuillez fournir des rapports d'étude pour les tests de précision. Veuillez effectuer des tests de précision internes (c.-à-d. sur le site du fabricant) conformément au CLSI, EP5-A2. Dans le contexte de l'arrêté d'urgence, la conception 3x5x5 (3 instruments x 5 jours x 5 réplicats) est acceptable pour fournir des estimations préliminaires de la répétabilité (à l'intérieur de l'essai) et de la reproductibilité de l'analyse. Une évaluation complète de la répétabilité à l'aide de la méthode 20x2x2 (20 jours x 2 essais par jour x 2 répétitions) est prévue au moment de l'autorisation.
12. Stabilité (durée de conservation et stabilité pendant l'expédition/le transport)

Fournir toutes les preuves actuellement disponibles attestant de la stabilité de la trousse de dépistage, y compris la stabilité des échantillons. Sinon, veuillez présenter un plan pour les études de stabilité. Veuillez noter que les études de stabilité des réactifs n'ont pas besoin d'être achevées au moment de la délivrance de l'arrêté d'urgence, mais le plan d'étude doit être convenu lors de l'examen et les études de stabilité doivent commencer immédiatement après l'autorisation. Veuillez présenter vos allégations liées à la stabilité de votre appareil et la manière dont vous en êtes arrivé à cette conclusion.

13. Veuillez fournir les rapports de toute étude de performance clinique utilisant des échantillons cliniques positifs connus. **(Remarque : les échantillons artificiels ne sont pas acceptables)** Un minimum de **30 échantillons réactifs et 30 échantillons non réactifs** est requis. La validation des échantillons réactifs et non réactifs à l'aide d'un étalon de référence est requise, et des détails sur l'étalon de référence utilisé doivent être fournis (nom et fabricant). Pour les échantillons réactifs, 20 échantillons avec des limites de détection 1x-2x, 95 % de concordance, sont requis. Les autres concentrations et les

échantillons non réactifs devraient présenter 100 % de concordance. Un raisonnement statistique pour la taille de l'échantillon de l'étude doit également être présenté.

Guide relatif au format des rapports/résumés d'études

- a) Titre de l'étude
- b) Objectifs
 - Veuillez décrire l'objectif brièvement.
- c) Méthodologie
 - Type d'échantillon : description de la matrice
 - Nombre d'échantillons testés (positifs et négatifs)
 - Caractérisation de l'échantillon : nom de l'analyse ou de la méthode utilisée pour caractériser les échantillons
 - Algorithme de test : date, réplicats, série, jours, site, etc.
- d) Résultats
 - Tableau, 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 la performance déclarée
 - Justification de tout écart par rapport à la méthode

Examen des réponses et nouvelles questions (2^e tour, etc., selon ce qui est jugé approprié) :

Note : Conformément à la discussion avec Rosslynn le 17 juin 2020, les questions seront répétées une deuxième fois seulement lors des tours suivants.

<< Date >>

<< Examineur >>

<< Insérer les réponses et commentaires de Santé Canada aux questions sur les lacunes en matière de dépistage >>

Copiez-collez cette section au besoin, selon le nombre de tours de questions.

Réenregistrez et téléchargez dans la DB un nouveau fichier sous le nom de « AU – Demande de dépistage technique n° xxxxxx n° 2, n° 3 », etc.

Disposition des dossiers :

1. Background/Antécédents

Le demandeur a demandé une 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. En conséquence, des renseignements complémentaires supplémentaires ont été demandés, comme indiqué ci-dessus.

2. Evaluation/Évaluation

< Fournissez une brève description du type de renseignements qui ont été demandés et de ceux qui sont encore manquants ou inadéquats. >

3. Conclusion

Le demandeur n'a pas fourni le niveau de preuve scientifique requis pour permettre une évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité du dispositif, 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**. Aucun autre examen n'est possible pour l'instant.

4. Recommandation

Recommander aux fins d'examen...

Recommander aux fins de rejet..... ...

Le demandeur doit être informé que sa demande ne peut pas être évaluée plus avant sur la base des preuves fournies à ce jour.

Choisissez l'un des quatre choix ci-dessous selon le cas; supprimez les autres :

< Il est recommandé de rejeter la demande parce que les preuves soumises ne répondent pas aux exigences énoncées à l'article 5a) 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, pour nous permettre de délivrer l'autorisation. >

< Il est recommandé de rejeter la demande parce que Santé Canada n'a pas reçu de réponse aux questions envoyées le [xxx]. L'absence de réponse ne satisfaisait donc pas à l'article 5b) 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. >

< Il est recommandé de rejeter la demande parce que les preuves soumises n'étaient pas suffisantes pour permettre à Santé Canada de conclure que les avantages de ce produit l'emportent sur les risques pour le grand public. Il s'agit d'une exigence de l'article 5c) 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, pour nous permettre de délivrer l'autorisation. >

< Il est recommandé de rejeter la demande parce que les preuves soumises n'étaient pas suffisantes pour permettre à Santé Canada de conclure que la santé ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou d'autres personnes ne seront pas indûment affectées. Il s'agit d'une exigence de l'article 5d) 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, pour nous permettre de délivrer l'autorisation. >

Les lacunes suivantes subsistent :

< Indiquez ici les lacunes, telles qu'elles doivent être écrites dans la lettre au demandeur. Par exemple : Tests de réactivité croisée manquants ou déficients, etc. >

OU

< Insérez une évaluation technique, si nécessaire pour expliquer notre conclusion >

