



TO Rosslynn Miller-Lee
À Directeur général,
Bureau de l'évaluation des instruments médicaux
Direction des instruments médicaux (DIM)

FROM Maria Carballo, Directeur
DE Division de l'évaluation des instruments diagnostiques *in vitro*
Direction des instruments médicaux (DIM)

SUBJECT Recommandation d'autorisation au titre de l'arrêté d'urgence relatif à la COVID-19
OBJET

Fabricant : ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS INC.

Instrument :

- VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack
- VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Calibrator
- VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Controls

Technologie : Sérologie (anticorps totaux) *Cadre* : Laboratoire

Demande n° : 314476

Contexte

Le 22 avril 2020, Santé Canada a reçu une demande d'autorisation aux termes de l'arrêté d'urgence pour la trousse de réactifs VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, ainsi que son calibrateur et ses contrôles, de la part Ortho Clinical Diagnostics. Le dispositif est destiné à la mesure sérologique des anticorps totaux contre le SRAS-CoV-2 dans des échantillons de sérum et de plasma humains (K2 EDTA).

Les produits VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Assay et Total calibrator ainsi que leurs contrôles ont reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA le 14 avril 2020.

La demande a été examinée au titre de l'arrêté d'urgence 32 concernant l'importation et la vente d'instruments médicaux destinés à être utilisés dans le cadre de la COVID-19, conformément à l'article 33, paragraphe 30.1(1) de la *Loi sur les aliments et drogues*. Cet arrêté d'urgence permettra au Ministère de délivrer une autorisation accélérée pour la vente ou l'importation des instruments médicaux afin de faire face au risque important que présente actuellement la COVID-19 pour la santé et la sécurité des Canadiens.

Les informations fournies seront évaluées en fonction des critères suivants :

- Santé Canada : « [Ébauche de la Ligne directrice : Demandes d'autorisation d'essai expérimental pour les instruments médicaux](#) » aux termes 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](#) (mars 2020)
- Guide de Santé Canada : Exigences concernant les tests de dépistage des anticorps sérologiques soumis en vertu de l'arrêté d'urgence relatif à la COVID-19

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/application-information/guidance-documents/covid19-requirements-serological-antibody-tests.html>

Utilisation prévue

Le test **VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack**, lorsqu'il est utilisé en association avec le calibrateur VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Calibrator, est destiné à la mesure qualitative des anticorps totaux (y compris les IgG, IgA et IgM) au SRAS-CoV-2 dans des échantillons de sérum et de plasma humains (K2 EDTA) provenant de patients suspectés d'avoir la COVID-19 par un professionnel de santé, en utilisant les systèmes d'immunodiagnostic VITROS ECi/ECiQ/3600 et les systèmes intégrés VITROS 5600/XT 7600. Le test VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total test se veut un outil pour aider à cerner les patients qui présentent une réponse immunitaire adaptative au SRAS-CoV-2, indiquant une infection récente ou antérieure.

Les résultats concernent la détection des anticorps totaux anti-SRAS-CoV-2. Des résultats réactifs peuvent se produire après l'infection et peuvent être indicatifs d'une infection aiguë ou récente.

Des résultats non-réactifs n'excluent pas une infection par le SRAS-CoV-2 et ne devraient pas constituer la seule base des décisions relatives à la prise en charge des patients. Les résultats doivent être associés aux observations cliniques, aux antécédents du patient et aux données épidémiologiques. La sensibilité du test VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, effectué tôt après l'infection, est inconnue. Des résultats faussement positifs peuvent se produire en raison d'une réactivité croisée d'anticorps préexistants ou d'autres causes possibles.

À l'heure actuelle, on ignore combien de temps les anticorps au virus du SRAS-CoV-2 peuvent persister après l'infection.

[Pub. N°. GEM1293_CA_EN Version 1.0 2020-05-22 - Révisé le 3 juin 2020]

VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Controls

Pour surveiller la performance des systèmes immunodiagnostiques et intégrés VITROS lorsqu'ils sont utilisés pour la détermination des anticorps contre le SRAS-CoV-2.
Contrôleur

[Notice d'information Version 1.0, 8 avril 2020]

Discussion : Les renseignements fournis répondent aux exigences minimales pour la délivrance d'une autorisation au titre de l'arrêté d'urgence 32.

L'essai fonctionne sur des plates-formes bien établies autorisées de classe IV, les systèmes d'immunodiagnostic VITROS ECi/ECiQ/3600 et les systèmes intégrés VITROS 5600/XT 7600.

Le fabricant est titulaire d'un certificat valide du Programme unique d'audit pour le matériel médical (PUAMM).

Dans l'ensemble, les données provenant des études analytiques et cliniques répondent aux exigences du guide de Santé Canada sur les tests sérologiques de détection des anticorps, à l'exception des éléments mentionnés dans les conditions.

Des études analytiques ont montré que les matrices d'échantillons recommandées pour le test, le sérum et le plasma K₂EDTA, étaient équivalentes. Il ressort des études d'interférence que la bilirubine (conjuguée et non conjuguée), la biotine, l'hémoglobine et l'intralipide, testées aux concentrations recommandées par le CLSI EP-07-A2, n'ont pas altéré les performances du test. Les autres interférents exogènes et endogènes dont le test est recommandé font l'objet d'une condition. Aucune réactivité croisée n'a été observée lors de l'analyse d'échantillons provenant d'affections médicales qui n'ont pas de lien avec le SRAS-CoV-2. Puisque tous les agents pathogènes identifiés dans le guide de Santé Canada n'ont pas été testés, ces études seront soumises à une condition. Les données de l'étude de spécificité clinique sur des échantillons pré-pandémiques ne montrent indirectement aucune réactivité croisée avec les coronavirus communs. Les données de la littérature montrent qu'il existe une séroprévalence d'autres coronavirus dans les populations saines, avec une proportion d'adultes séropositifs pour chaque coronavirus comme suit 229E, 91,3 %; HKU1, 59,2 % ou plus; NL63, 91,8 %; et OC43, 90,8 %. Ces données indiquent que la présence de ces virus est déjà établie dans la population étudiée. En outre, il convient de noter que le test Ortho Total utilise la protéine spike S1 (antigène) du virus du SRAS-CoV-2 qui s'est révélée supérieure à la protéine de la nucléocapside en termes de spécificité et de réactivité croisée.

La stabilité actuelle de 26 semaines revendiquée pour la trousse de réactifs est acceptable sur la base de l'expérience du fabricant avec les tests existants de classe IV autorisés. Le protocole fourni pour évaluer la durée de conservation et la stabilité est acceptable. La réalisation des études de stabilité fait l'objet de conditions imposées en vue de l'autorisation.

Les études de sensibilité clinique ont satisfait aux exigences de Santé Canada, à savoir un minimum de 50 échantillons positifs. Des échantillons de 86 patients individuels confirmés positifs pour le SRAS-CoV-2 par PCR (Abbott RealTime SARS-CoV-2 PCR, autorisé par Santé Canada en vertu de l'AU) ont été collectés. Pour 69 des 86 échantillons, la date du prélèvement et la date d'apparition des symptômes ont été fournies. La sensibilité était de 100 % à la fois ≤ 8 jours et > 8 jours (après l'apparition des symptômes). L'intervalle inférieur de 95 % de l'IC à ≤ 8 jours est de 79,4, ce qui démontre, comme prévu, une sensibilité plus faible à proximité de l'apparition des symptômes.

Nombre de jours depuis que les symptômes ont été signalés*.	Nombre réactifs	Nombre non réactifs	Nombre total de tests	Sensibilité (IC à 95 %)
8	16	4**	20	100,0 % (79,4 à 100,0 %)
> 8	49	0	49	100,0 % (92,7 à 100,0 %)

17 autres échantillons ont été testés, mais les informations sur la date d'apparition des symptômes n'étaient pas disponibles. Sur ces 17 échantillons, 15 étaient réactifs et deux étaient non réactifs.

** Ces échantillons étaient négatifs à l'anticorps neutralisant et ont été retirés du calcul de sensibilité.

La spécificité clinique a été établie sur 400 échantillons aléatoires de donneurs issus de la population américaine. 380 de ces échantillons ont été collectés aux États-Unis avant février 2020, avant l'apparition généralisée du SRAS-CoV-2 dans le pays et donc présumés naïfs. Les 20 autres échantillons ont été collectés aux États-Unis en mars 2020. Comme demandé, un ensemble de données supplémentaires a été fourni afin de compléter les 500 échantillons requis par Santé Canada : 120 échantillons de sérum négatifs, provenant de donneurs en juin 2019 et 100 échantillons supplémentaires pré-pandémique testés par le Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique (CCMCB) avec le test VITROS Anti-SARS-CoV-2 TOTAL Assay. Ainsi, un total de 600 échantillons, dont l'origine pré-pandémique a été confirmée, ont été testés et ont montré une spécificité de 100 %.

L'exigence de Santé Canada de tester 200 échantillons PCR négatifs provenant de patients symptomatiques pour le test de spécificité n'a pas été respectée. Toutefois, il a été convenu en interne que cette exigence ne sera pas appliquée pour le moment, car Santé Canada reconsidère la formulation, l'intention et la meilleure approche pour obtenir ces informations. Cette approche est conforme aux décisions prises pour la trousse de test IGG autorisé LIAISON SARS-COV-2 S1/S2 (demande 314838) et la trousse Architect SARS-CoV-2 IgG (demande 314941).

Les modifications de l'étiquetage ont été mises en œuvre comme demandé, ce qui a permis d'obtenir une notice spécifique au Canada qui répond aux exigences du règlement et au guide des tests d'anticorps sérologiques de SC.

Dans le contexte de la pandémie de la COVID-19, les preuves fournies par le fabricant donnent une assurance raisonnable que les produits immunodiagnostiques VITROS® Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, les calibrateurs et les contrôles, fonctionneront comme prévu pour leur utilisation prévue dans le cadre de l'urgence sanitaire nationale actuelle liée à la COVID-19.

RECOMMANDATION :

Délivrer une autorisation d'ordonnance provisoire pour la trousse de réactifs totaux VITROS® Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2, les calibrateurs et les contrôles aux conditions suivantes :

1. Études de stabilité, veuillez fournir :
 - a. lorsqu'elles seront disponibles, les données de stabilité sur 26 semaines pour la trousse de réactifs, les contrôles, les calibrateurs et les données sur

52 semaines d'ici novembre 2021.

- b. lorsqu'ils sont disponibles, les résultats des études sur la durée de conservation, la stabilité à bord, hors bord et en cours de transport pour la trousse de réactifs, les calibrateurs et les contrôleurs.
 - c. résultats de l'étude de stabilité des spécimens d'ici le 31 décembre 2020.
2. Fournir une évaluation de la répétabilité et de la reproductibilité.
 3. Fournir une évaluation des interférences avec les protéines (par exemple l'albumine), le facteur rhumatoïde, l'hémoglobine (à 2g/l), l'hématocrite, les IgM totales, les IgG totales et les médicaments les plus souvent prescrits dans la population de patients.
 4. Fournir, d'ici le 10 juillet 2020, un plan d'évaluation de la réactivité croisée pour la liste complète des organismes obligatoires selon les lignes directrices de Santé Canada, avec 5 échantillons pré-pandémiques positifs pour les anticorps IgM, IgG et IgA. Lorsqu'ils sont disponibles, fournir un résumé des résultats obtenus à partir des études de réactivité croisée.
 5. Soumettre, d'ici le 10 juillet 2020, un plan qui permettra d'évaluer l'efficacité du dispositif lorsqu'il est utilisé dans les milieux prévus. Le plan devrait comprendre ce qui suit :
 - a) L'identification d'au moins deux sites au Canada où l'efficacité du test sera surveillée;
 - b) La méthodologie de collecte de données cliniques supplémentaires sur les performances afin d'étayer ou de réviser les déclarations de performances;
 - c) La soumission d'un rapport avec un résumé des données sur les performances cliniques à Santé Canada tous les trois mois après la mise en œuvre du plan. La collecte des données cliniques devrait commencer sur les sites canadiens dans les deux semaines suivant l'examen du plan par Santé Canada pour évaluer les performances cliniques.

I concur / Je suis d'accord

4 juin
2020

Maria Carballo

Manager, In Vitro Diagnostic
Section / chef, Instruments
diagnostiques in vitro
Device Evaluation Division /
Division de l'évaluation des
instruments

Date

Rosslyn Miller-Lee

Executive Director/ Directrice
Executive
Medical Devices Evaluation Bureau/
Bureau de l'évaluation des instruments
médicaux

Date