

Tests diagnostiques pour la COVID-19

Technologies de diagnostic et alternatives d'échantillonnage

Conférence des sous-ministres de la
santé

18 août 2020



YOUR HEALTH AND SAFETY... OUR PRIORITY.

Mise à l'échelle des capacités de tests

Objectifs des tests

Perspective à long terme

La plupart des tests de diagnostic seront effectués par PCR, bien que d'autres technologies puissent être de plus en plus disponibles pour compléter cette méthode. Des options autres que les tests aux point de soins devraient être explorées pour accroître l'accès aux tests de diagnostic (p. ex., les laboratoires mobiles).

Stratégie

La capacité de diagnostic est de première importance. La recherche séro-épidémiologique soutiendra les décisions de santé publique concernant la vaccination.

Exemples internationaux

Les technologies émergentes font d'abord l'objet d'une autorisation aux États-Unis, ce qui est la norme pour les instruments médicaux.

Capacité de fabrication

Les défis du CNRC, d'ISDE et de l'ASPC se concentrent sur les fournisseurs nationaux, mais il est peu probable qu'ils contribuent à la capacité de diagnostic à court terme

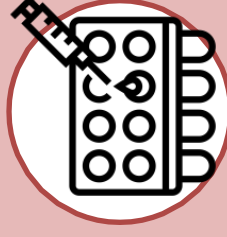
Efficacité

Les insuffisances de tout test doivent être bien comprises pour permettre un déploiement et une prise de décision appropriés



Tests à base moléculaire

- Détecter la présence de gènes viraux et donc détecter une infection active
- RT-PCR
- LAMP



Tests sérologiques

- Mesure le niveau d'anticorps présents dans le sang / le sérum / le plasma et évalue la réponse immunitaire globale au virus



Autres technologies

- Tests d'antigènes
- Séquençement de la prochaine génération
- Édition de gènes
- Échantillons de salive
- Gargarisme et crachat
- Échantillons nasaux secs

Autorisation d'utilisation

Potentiel

Types

Contexte actuel

- 29 tests autorisés au Canada, basés sur 2 technologies
 - **24* tests à base moléculaire** détectent la présence de gènes viraux et donc une infection active
 - **5 tests sérologiques** mesurent le niveau d'anticorps présents dans le sang / le sérum / le plasma et évaluent la réponse immunitaire globale au virus
- Tous, sauf deux, sont autorisés uniquement pour une utilisation en laboratoire (tests en laboratoire)

* Ce chiffre comprend deux tests autorisés uniquement pour la recherche.

Approche de la stratégie de tests

Questions clés

1. Comment intégrer la précision des résultats à la nécessité d'élargir les possibilités de tests dans différents contextes d'utilisation ?
2. Dans quelle mesure les options émergentes sont-elles prêtes pour le marché ?
3. Quel est l'impact des options émergentes sur les capacités de tests du Canada ?

Contexte actuel

- Des technologies alternatives existent ou sont en cours de développement, mais la majorité des tests sont effectués par PCR.
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur les options de tests, y compris sur les types d'échantillons tels que la salive, avant que ces options puissent être considérées comme prêtes pour le marché.
- Diverses options avec la technologie des antigènes présentant le plus grand potentiel, malgré une sensibilité potentiellement réduite. Le rendement reste une considération.

Processus de tests et rendement



- Tout impact sur l'une de ces étapes peut réduire le temps nécessaire pour obtenir des résultats et augmenter la capacité
- La capacité de tests peut être augmentée en choisissant des tests autorisés **ayant des capacités plus élevées et des durées d'exécution plus courtes**, le cas échéant

Exemple de tests du rendement des plates-formes de laboratoire

Machine de test	Capacité (échantillons)	Durée d'exécution	Nombre de tests autorisés compatibles
Applied Biosystems 7500 FastDX	96	30 min	6
Système Roche cobas 8800	960	8 h	1
Thermocycleur RT aPCR Biomeme Franklin	9	60 min	1

Ces estimations ne tiennent pas compte du temps nécessaire pour préparer les échantillons et envoyer les résultats aux patients. Certains tests nécessitent plus d'interventions manuelles que d'autres.

Technologies de tests potentielles

Il existe un certain nombre de technologies de tests potentielles qui pourraient améliorer le rendement et s'ajouter à une stratégie globale de tests.

Tests antigènes

Technologie

- Détecte les protéines du coronavirus à la surface du virus

Avantages

- Peu coûteux à produire et simple à mener
- Facilement adaptable à une application aux point de soins

Désavantages

- Peut être moins sensible que les tests moléculaires car il n'y a pas d'étape d'amplification
- Le défi de la mise à l'échelle des tests pour la production de masse

Contexte réglementaire

- Présentations : 4

État de disponibilité

Technologies de tests potentielles

État de disponibilité

Amplification isotherme induite par boucle (LAMP)

- **Technologie**
 - Identifie le matériel viral par amplification à une température constante
- **Avantages**
 - Peu coûteux (1 \$ par test) et rapide (beaucoup de tests en moins d'une heure)
 - Comme elle fonctionne à température constante, la technologie est potentiellement adaptable pour une utilisation en dehors des laboratoires
- **Désavantages**
 - Peut être moins précis que la PCR
- **Contexte réglementaire**
 - Présentations : 5

Technologies de tests potentielles

État de disponibilité

Séquencement de la prochaine génération (NGS)

- **Technologie**
 - Terme fourre-tout pour décrire un certain nombre de technologies modernes de séquençage qui permettent de séquencer l'ADN et l'ARN beaucoup plus rapidement et à moindre coût
 - Également connu sous le nom de séquençage à haut débit
- **Avantages**
 - 100 000 échantillons en une seule exécution de 12 heures
 - Peut être combiné avec des **technologies de mise en commun d'échantillons** qui ajoutent l'identification de « codes-barres moléculaires » aux échantillons avant la mise en commun et le décodage en une seule fois, tout en permettant d'identifier les échantillons positifs individuels
- **Désavantages**
 - Nécessite un équipement spécialisé dans des installations centralisées ; très peu disponible au Canada
 - Conçu pour la recherche, et non pour le diagnostic médical. Une évaluation plus poussée concernant le contrôle de la qualité serait nécessaire
- **Contexte réglementaire**
 - Présentations : 1

Technologies de tests potentielles

État de
disponibilité

Technologie d'édition de gènes (par exemple CRISPR)

- **Technologie**
 - La technologie CRISPR est capable d'identifier et de cibler spécifiquement des séquences génétiques et de « trouver une aiguille dans une botte de foin » dans un contexte élevé de séquences non ciblées
- **Avantages**
 - Extrêmement spécifique, excellent pour des besoins de recherche précis
- **Désavantages**
 - Dépasse le niveau de précision requis pour le diagnostic médical de la COVID-19
 - Pas prêt à constituer un pilier substantiel de la stratégie de test
- **Contexte réglementaire**
 - Présentations : aucune

Autres modalités d'échantillonnage : Salive

- **Technologie**
 - Détecte le virus dans les échantillons de salive
- **Avantages**
 - Permet un prélèvement non invasif par le patient sans qu'un écouvillon soit nécessaire
 - Des études de l'université de Yale ont montré que les résultats des prélèvements et des échantillons de salive de patients hospitalisés étaient pratiquement les mêmes
- **Désavantages**
 - La salive pourrait être moins sensible que d'autres échantillons
 - Les recherches japonaises montrent que seuls 85 % des résultats obtenus à partir de la salive sont identiques à ceux obtenus à partir de tests par écouvillonnage (sensibilité réduite)
 - L'évaluation préliminaire du LMN de l'ASPC a révélé une diminution de la sensibilité de 30 à 40 % pour la salive par rapport aux écouvillons
- **Contexte réglementaire**
 - Présentations : 2
 - Les résultats des échantillons de salive ne sont pas suffisamment proches des résultats des prélèvements nasaux
 - À mesure que la science et la technologie s'améliorent et que leur utilisation est définie dans le cadre de l'approche globale, les tests de salive pourraient faire partie de la stratégie canadienne en matière de tests

Autres modalités d'échantillonnage : Options émergentes

- Gargarisme et crachat
 - Tentative de nouvelle approche où une solution saline est gargarisée et crachée dans un verre
 - Les premiers résultats montrent une plus grande concordance avec les résultats obtenus par les écouvillons floqués NP de référence que la salive seule
- Prélèvements nasaux à domicile
 - De la Fondation Bill & Melinda Gates
 - Permet le prélèvement d'un échantillon du milieu des narines à domicile
 - La nature sèche de l'échantillon simplifie l'expédition et il est prouvé que les échantillons restent stables pendant 56 heures à des températures élevées
- Défi du LNM de l'ASPC pour la détection à domicile ou à proximité
 - 4 entreprises ont fait des propositions où l'on utilise soit de la salive, soit des auto-prélèvements

Encourager l'innovation

- L'ISDE, l'ASPC et le CNRC ont tous lancé des défis pour identifier les entreprises canadiennes qui peuvent répondre à des besoins spécifiques en matière de tests.
 - L'ASPC et le CNRC ont sponsorisé un défi pour créer des tests de dépistage au point de soins et à domicile
 - <https://www.ic.gc.ca/eic/site/101.nsf/fra/00100.html>
 - 2 entreprises devraient passer à l'évaluation clinique à partir de la fin septembre
 - Tests de dépistage soutenus par le PARI - Toutefois, 6 d'entre eux sont des tests sérologiques et ne peuvent être utilisés pour le diagnostic
 - 8 tests au point de soins
 - 4 tests en laboratoire
- Ces entreprises bénéficient d'un financement et d'un accès à des conseils et à un soutien réglementaires, ainsi qu'à une évaluation en laboratoire par des experts du CNRC, de Santé Canada et de l'ASPC
- La demande d'autorisation de ces instruments suivrait l'achèvement de tous les essais requis, ce qui pourrait prendre plusieurs mois

Autres options pour augmenter la capacité de tests

Il est possible d'étudier des options qui utilisent la technologie PCR existante de manière plus efficace et plus flexible :



Le LMN de l'ASPC dirige un projet visant à utiliser **l'infrastructure des laboratoires fédéraux existants** au Canada pour accroître la capacité de tests à l'échelle nationale



Des tests en laboratoire mobile pourraient être mis en place dans les zones à fort trafic, comme les aéroports, afin d'éliminer le temps d'expédition des échantillons



Les services de tests par des fournisseurs indépendants pourraient accroître la capacité.

Une approche à plusieurs volets, fondée sur la hiérarchisation des besoins spécifiques du Canada en matière de tests, continuera à identifier d'autres options de tests pour le Canada



Contact

- Contact proactif avec des fabricants internationaux d'intérêt
- Identification et soutien des fabricants de tests canadiens potentiels (Défis PARI et ISDE)



Recherche

- Recherche par l'ASPC et nos partenaires provinciaux et territoriaux sur la salive et d'autres types d'échantillons pour augmenter les chances de réussite
- Évaluation des technologies émergentes et des tests canadiens en cours de développement



Approvisionnement

- Mise en place des accords de marchés publics appropriés au niveau fédéral pour faciliter l'accès à l'échelle nationale



Examen

- Examen d'un large éventail de technologies pour en assurer la qualité et l'efficacité
- Établissement des priorités en fonction des besoins du Canada pour accroître les capacités et permettre l'accès dans les régions rurales et éloignées

Annexe 1 Glossaire des termes

- ASPC : Agence de la santé publique du Canada
- CNRC : Conseil national de recherches du Canada
- Durée d'exécution : le temps nécessaire pour effectuer l'analyse d'un seul ensemble d'échantillons
- ISDE : Innovation, Sciences et Développement économique Canada
- LAMP : Amplification isotherme induite par boucle
- LMN: Laboratoire microbiologie national
- PARI : Programme d'aide à la recherche industrielle
- PCR : Réaction en chaîne par polymérase
- Rendement : le nombre d'échantillons qui peuvent être testés en même temps dans un délai donné
- RT PCR : PCR en temps réel

Slide Notes

Slide 2:

Scaling Canada's testing capacity has to consider our objectives, which include prioritizing diagnostic capacity over sero-epidemiology in the short term, and exploring options beyond point-of-care testing to increase access to diagnostic tests.

We also have to consider the types of technologies that are currently available, and plan for those that may become available, whether as cornerstones or complementary to our future testing strategy

Slide 3:

Molecular based tests are also called nucleic acid amplification tests, and include polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR (RT-PCR)

Serological tests are also called antibody testing and are not authorized for use in diagnosis. For this reason, they play a very different role than PCR and when we talk about a testing strategy to reopen Canada's economy, we are really talking about diagnostic tests, not serology.

Serology will become much more important when we have a better understanding of the development and duration of potential immunity, and for use in making decisions about vaccination.

Of our molecular tests, only 1 is currently authorized for clinical point-of-care use (Spartan is also POC, but not authorized for clinical use at this time)

Slide 4:

At this point in the pandemic, our testing strategy is facing 3 key questions relating to balancing the accuracy of results with broader testing options, market readiness of emerging tech and the impact of that emerging tech on our testing capabilities.

Fundamentally, our testing is based on PCR and will continue to be largely based on that molecular technology for some time, despite emerging technologies.

Further research is needed into some of these emerging technologies, including for example, the use of saliva as a sample, before they are market ready.

One area of most potential for real impact on our strategy and capacity is antigen testing. While less sensitive than the gold-standard of PCR, it may be able to be deployed more broadly

Slide 5:

Our capacity for testing is dependant on the multi-step testing process. Impact to any step can reduce the total time required to receive results

Testing capacity overall can be impacted by the throughput of the test that is chosen. We've provided some examples here of the diversity in capacities of various testing platforms.

What we haven't been able to quantify here, but that is equally or more important, is the amount of time required to prepare samples for analysis on these machines, and the install-base of the various platforms. Some tests are far more manual and require more human resources to complete, than others. Likewise, Canada has an established install base of some of these machines, and acquisition of new ones, especially the (usually large) extremely high throughput machines, is no simple matter.

Slide 6:

In addition to the tests already authorized in Canada, there are potential testing technologies that could add to an overall strategy.

As mentioned earlier, antigen testing is the most promising of these. While it may be less sensitive than our current gold-standard, it can be more easily adapted to point-of-care formats. For example, it could be possible to create a lateral flow antigen test (a format that looks a little like a pregnancy test). This is simply not possible for PCR.

However, there are challenges in scaling up these tests for mass production.

Also, current authorized antigen tests in the US are the kind that require digital readers to interpret the results, so they require manufacture and purchase of digital readers in addition to the test.

Slide 7:

LAMP is probably the 'next best' option in our list of emerging technologies.

It has been deployed already in the US, in the Abbott ID Now device. Although that particular device has suffered from reports of inferior accuracy, we understand Abbott is working on this issue.

We have been courting Abbott to entice them to bring the ID Now to Canada. While they initially had no interest, they have changed their position on this. Latest news was they had indicated they would file the submission in Canada in August. It has not been received yet.

Slide 8:

Next-Gen or high throughput sequencing has the potential for extremely high volumes of samples that can be analysed at once. This can be expanded even further by using molecular barcodes to pool samples for simultaneous independent analysis.

However, this technology is really designed for research at this time, and it requires special equipment that is only available in few facilities in Canada. Some important questions remain regarding the quality control it offers, and the work that would be required to analyse results.

Nonetheless, one example has already been authorized in the US and is with us for review now.

Slide 9:

This technology presents from very interesting scientific potential, however, it those features really go beyond the diagnostic needs we have.

Essentially, it offers a more complicated and fancy way of doing pretty much the same thing as PCR can do.

We've not received any submissions for this technology yet, and we would characterize it as furthest from market readiness in Canada.

If concerns are raised re Gene editing:

This technology can be subject of concerns because it can edit genes very precisely. However, in the diagnostic form proposed here, it is not editing a gene in a live organism and therefore should not raise the same level of concerns. No need for additional guidance or regulatory framework, unlike what might be the case for other applications of this technology.

Slide 10:

Saliva garners a lot of interest because of the significant advantages it presents for sample collection

Unfortunately, the available research suggests that a test based on a saliva sample just isn't as sensitive as a test based on an NP (nasopharyngeal) swab (the gold standard).

More research is underway to better understand the tradeoffs and identify how saliva can be part of the Canadian testing strategy

If interested:

Health Canada has received 2 applications for tests to be used with a saliva sample

These applications are in the technical screening stage

Even with priority, review of these files can be expected to take some time (about 40 calendar days for a first office action once the file is accepted to be reviewed)

Given available research, the clinical evidence submitted with these files will be carefully scrutinized

Slide 11:

In addition to saliva though, there are other potential options that also avoid the dreaded NP swab.

Swish and spit is one that is being tried in Canada and shows some promise in very preliminary trials. Nasal self-swabs that can be collected at home also present promise and advantages. More work is needed to validate these sample types, but they illustrate that options beside saliva may exist that could potentially avoid the loss of sensitivity from the use of saliva.

Slide 12:

Efforts are also underway to incite innovation in Canada. A PHAC and NRC-sponsored challenge has identified companies who are developing new products that don't use NP swabs, and that could change how testing is conducted in Canada.

In addition to this, a number of companies are being supported in their development of test kits. They are being given extra support, access to experts and to lab assessment, to help them bring their products to market.

However, none of these is market ready just yet. A few that are getting closer are, unfortunately, serology tests that don't address the diagnostic need.

Slide 13:

In addition to looking at the technologies themselves, we can also explore how the technology is deployed across Canada to potentially increase access.

This includes using existing federal lab infrastructure to increase capacity, setting up mobile labs or testing services by independent providers.

In Canada, mobile labs and testing services would be subject to applicable provincial regulations and certifications, including designation of medical lab technicians to provide diagnostic testing, but some healthcare labs already exist that have these designations.

Slide 14:

We can think of our approach as having 4-prongs, each of which is crucial to delivering a testing strategy that takes advantage of all options to increase capacity.

Connection and engagement with companies has been ongoing since the early days of the pandemic. For example, Cue Health is a manufacturer of a point of care PCR device that we have approached after we saw that they had US approval. They have indicated that they will be filing an application with Health Canada.

Research in this area is extremely active in order to assess new sample types and emerging technologies. The results of this research inform the decisions we make when reviewing products for authorization.

We are prioritizing the review of applications that align with Canada's needs, and we are setting up procurement agreements, where appropriate, that also improve access to capacity for Canadians.