



Santé
Canada

Health
Canada

ÉBAUCHE DE LA LIGNE DIRECTRICE

Les trousse de dépistage simple/rapide du VIH

La présente ligne directrice est distribuée uniquement à des fins de commentaires.

Publication autorisée par
le Ministre de la Santé

Date de l'ébauche	1997
-------------------	------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

35

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. <i>Santé Canada</i>	Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des aliments : • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i>
---	--

36

37

38 © Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 1997

39

40

41 ***Also available in English under the following title: Draft Guidelines for HIV Simple/Rapid Test***

42 ***Kits***

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

71			
72			
73	1	CONTEXTE	1
74	2	INFORMATION GÉNÉRALE SUR LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DES	
75		DEMANDES D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS DE DÉPISTAGE DU VIH.....	1
76	3.	ÉTUDES DE SÛRETÉ ET D'EFFICACITÉ.....	2
77	3.1	Sensibilité et spécificité.....	3
78	3.1.1	Spécificité.....	3
79	3.1.2	Instructions supplémentaires pour les études de spécificité et de sensibilité	5
80	3.1.3	Critères d'acceptabilité de la sensibilité et de la spécificité des trousses de	
81		dépistage rapide du VIH.....	5
82	3.2	Interférence	6
83	3.3	Reproductibilité.....	6
84	3.4	Stabilité	7
85	3.5	Autres études.....	7
86	4	ÉTIQUETTE DE L'INSTRUMENT.....	7
87		ANNEXE 1	9
88			

1 CONTEXTE

Une demande d'homologation de trousse de dépistage du VIH doit être préparée conformément à l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

Les « lignes directrices sur les trousse de dépistage simple/rapide du VIH » visent à offrir des renseignements supplémentaires spécifiques aux trousse de dépistage de classe IV sur les exigences stipulées aux alinéas 32 (4) (a) à (p). Le présent document complète le document d'orientation « **Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV** »¹, et par conséquent, les fabricants doivent s'assurer qu'ils respectent pleinement l'ensemble des paragraphes du document d'orientation pour présenter leur demande, et pas seulement les paragraphes mentionnés dans les présentes lignes directrices.

Les présentes lignes directrices ont été élaborées par des représentants du laboratoire provincial BC Centre for Disease Control, de l'Alberta's Provincial Laboratory of Public Health, du Laboratoire de santé publique du Québec, du Laboratoire central du ministère de la Santé de l'Ontario, du BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, de la Société canadienne de la Croix-Rouge, du Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) et Bureau des matériels médicaux (BMM).

Le Bureau des matériels médicaux se réserve le droit de demander d'autres renseignements que ceux précisés dans les présentes lignes directrices s'il juge que ces renseignements sont nécessaires pour prouver la sécurité et l'efficacité de la trousse.

2 INFORMATION GÉNÉRALE SUR LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DES DEMANDES D'HOMOLOGATION DES INSTRUMENTS DE DÉPISTAGE DU VIH

À l'appui de leurs demandes d'homologation, tous les fabricants de trousse de dépistage du VIH devront mener des études expérimentales prospectives dans la population ciblée (utilisateurs cibles). Les études expérimentales peuvent être entreprises une fois seulement que le fabricant a obtenu une « autorisation relative à un essai expérimental » du Bureau des matériels médicaux conformément aux articles 79 à 88 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

Certaines études en laboratoire (p. ex. études de sensibilité, études de panels d'échantillons) peuvent être effectuées dans des laboratoires canadiens sans présentation d'une « **demande d'autorisation relative à un essai expérimental** » préalable au Bureau des matériels médicaux, à condition que ces études soient menées sur des échantillons de laboratoire archivés dont l'état sérologique vis-à-vis du VIH est connu (p.ex. échantillons positifs pour le VIH confirmés par le

¹ Document d'orientation consultable à :
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/guidmd.html>

laboratoire, panel d'échantillons, etc.). Dans ces cas, les trousse doivent être étiquetées
« **Utilisation à des fins de recherche seulement** ».

Les paragraphes suivants sont numérotés en correspondance avec les paragraphes du document d'orientation « Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV », à l'article 7.0 format d'un document de classe IV – instruments diagnostiques in vitro. Ces paragraphes visent à compléter le document d'orientation, et par conséquent les fabricants doivent s'assurer qu'ils respectent pleinement l'ensemble des huit articles du document d'orientation qui couvrent les exigences des alinéas (a) à (p) du paragraphe (4) de l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux* pour présenter une demande et pas seulement les exigences mentionnées ci-dessous.

7.4.1 CARACTÉRISTIQUES DES MATÉRIAUX

Dans le cadre des renseignements demandés dans le présent paragraphe, inclure les détails concernant la souche du virus, la lignée cellulaire pour la culture du virus, les séquences pertinentes des acides nucléiques et des acides aminés, etc., utilisés dans le processus de fabrication du lysat viral, des protéines purifiées, des protéines recombinantes et synthétiques, des amorces, des sondes, etc.

7.4.2 CARACTÉRISTIQUES DU PROCESSUS DE FABRICATION

Dans le cadre des renseignements demandés dans le présent paragraphe, inclure un diagramme du processus de fabrication dans lequel sont indiquées toutes les étapes de contrôle de la qualité. Présenter de l'information détaillée sur les procédures de contrôle de la qualité.

Les renseignements doivent également comprendre des données détaillées sur le processus de fabrication et le programme d'assurance de la qualité mis en place pour la préparation du lysat viral, des protéines purifiées, des protéines recombinantes et synthétiques, des amorces, des sondes, des immunoglobulines, des conjugués immunoglobuline-protéine, des témoins positifs et négatifs, des plaques recouvertes, etc.

3. ÉTUDES DE SÛRETÉ ET D'EFFICACITÉ

Les fabricants sont vivement encouragés à communiquer avec un laboratoire canadien désigné (voir la liste jointe) pour une évaluation de leurs trousse préalable à l'étude expérimentale et à présenter les résultats obtenus à l'appui de la « **demande d'autorisation relative à un essai expérimental** ».

Dans l'éventualité que des données soient générées dans d'autres laboratoires (canadiens ou étrangers) que ceux désignés dans la liste ci-jointe, un certificat d'accréditation, ou un équivalent, attestant que lesdits laboratoires satisfont aux exigences de bonne pratique de laboratoire ou à une norme équivalente doit être présenté.

Pour toutes les études effectuées pour le compte d'un fabricant, une copie du rapport d'évaluation du laboratoire, signée et datée par le chercheur principal, doit être remise.

3.1 Sensibilité et spécificité

3.1.1 Spécificité

- Étude prospective dans la population canadienne ciblée portant sur 2 500 sujets, dont 500 doivent appartenir à une population à risques élevés. L'étude doit être effectuée dans au moins trois villes différentes dont deux doivent être Montréal, Vancouver ou Toronto. Les échantillons doivent être répartis également entre les différents sites de l'étude. L'étude peut être effectuée une fois seulement que le fabricant a obtenu une autorisation relative à un essai expérimental du Bureau des matériels médicaux conformément aux articles 79 à 88 du *Règlement sur les instruments médicaux*.
 - Présentement, les résultats obtenus avec la trousse de dépistage simple/rapide doivent être comparés aux tests de dépistage sérologique classiques effectués dans les laboratoires désignés.
 - L'étude doit être exécutée sur trois (3) lots maîtres, dont l'un doit approcher de sa date limite d'utilisation.
 - Les résultats doivent être exprimés dans les termes suivants : # d'échantillons non réactifs, # d'échantillons réactifs, # d'échantillons indéterminés avec la trousse de dépistage rapide et le test de référence. Calculer la spécificité et les intervalles de confiance à 95 %.
 - Tous les écarts de résultats entre la trousse à l'étude et le test de référence doivent être clairement indiqués et résolus à l'aide d'essais spécifiques supplémentaires, de données cliniques définitives ou de suivis cliniques.
 - Le cas échéant, des études doivent être menées afin de déterminer si les utilisateurs comprennent l'objectif du test, les conditions de son utilisation, les limites des tests, la signification du résultat (positif, négatif, indéterminé) et le suivi approprié.

Tableau 1. Données sur la **sensibilité** requise de la part des fabricants de trousses de dépistage rapide du VIH pour obtenir une homologation

Utilisation visée de la trousse	VIH positif confirmé		Panels commerciaux de séroconversion ^B	Panels des différents clades ^C	Échantillons séroconversion canadiens récents ^D
	VIH-1 ^A	VIH-2			
Trousses de dépistage rapide (sérum ou sang total)					
VIH-1	1 000	NR	25	Oui	50
VIH-1/VIH-2	1 000	300	25	Oui	50
Trousses de dépistage rapide (salive ou urine)					
VIH-1	1 000	NR	Selon les données disponibles	Oui	Selon les données disponibles
VIH-1/VIH-2	1 000	30	Selon les données disponibles	Oui	Selon les données disponibles

^A Ces données doivent provenir de personnes séropositives au Canada ou dans la zone continentale des États-Unis et doivent être générées sur un minimum de trois lots maîtres, dont l'un doit approcher de sa date limite d'utilisation. Calculer la sensibilité et les intervalles de confiance à 95 %. Dans certains cas, les données peuvent être générées à partir d'échantillons de laboratoire archivés. Dans d'autres cas, de nouveaux échantillons devront être prélevés sur des personnes séropositives dans le cadre d'une « **demande d'autorisation relative à un essai expérimental** », si les prélèvements sont effectués dans des établissements canadiens.

^B Panels d'échantillons commerciaux préalablement caractérisés. Dans certains cas (salive, urine), aucun panel d'échantillons commercial n'est disponible. Si de tels panels devenaient disponibles, les lignes directrices seraient modifiées en conséquence.

^C Dans les cas où aucun panel d'échantillons n'est disponible, des données générées à partir d'échantillons positifs confirmés provenant de secteurs géographiques affichant une prévalence des différents clades du virus doivent être incluses dans la demande.

^D Les échantillons provenant de cas de séroconversion dans les 12 derniers mois dans au moins deux secteurs géographiques différents (p. ex. Montréal, Toronto, Vancouver). Ces analyses doivent être effectuées par des laboratoires canadiens désignés (voir la liste jointe). Les

échantillons doivent être répartis également entre les différents sites. Dans certains cas (p. ex. système de dépistage à partir de la salive, de l'urine, de l'acide nucléique), aucun échantillon canadien de ce type n'est disponible. Si de tels échantillons devenaient disponibles, les lignes directrices seraient modifiées en conséquence.

NR = Non requis

REMARQUE : Les lacunes dans l'évaluation de la trousse découlant de l'indisponibilité de panels ou d'échantillons devront être mentionnées dans le feuillet à l'intérieur de l'emballage, par exemple sous « Limites de l'essai ».

3.1.2 Instructions supplémentaires pour les études de spécificité et de sensibilité

Pour toutes les études menées dans d'autres laboratoires que les laboratoires canadiens désignés, la présentation des données doit comprendre un résumé des données sous la forme de tableaux, ainsi que les résultats détaillés (valeurs réelles de densité optique, bandes de Western blot (immunotransfert), et autres valeurs mesurées) pour chacun des échantillons obtenus avec la trousse à l'étude et les trousse de référence. Pour les photographies des gels et des transferts, seules les photographies originales sont acceptables.

Pour les études menées dans les laboratoires canadiens désignés, des résumés des données, sous la forme de tableaux et de graphiques, suffisent.

Pour toutes les études effectuées pour le compte d'un fabricant, une copie du rapport d'évaluation du laboratoire, signée et datée par le chercheur principal, doit être remise.

3.1.3 Critères d'acceptabilité de la sensibilité et de la spécificité des trousse de dépistage rapide du VIH

- 1) Trousse de dépistage du VIH à domicile en vente libre : pour que ce type de trousse puisse être admissible à l'homologation, les valeurs prédictives dans la population ciblée devront être équivalentes aux valeurs obtenues avec l'algorithme de test utilisé dans les laboratoires provinciaux canadiens. Un contrôle intégré (interne) doit être compris dans la conception de la trousse.
- 2) Pour les autres trousse de dépistage rapide, telles que celles qui sont utilisées dans les établissements de soins de santé, les fabricants devront prouver que les caractéristiques de rendement des trousse correspondent à leur utilisation visée (objectif). Un contrôle intégré (interne) doit être compris dans la conception de la trousse.

3.2 Interférence

Toutes les substances ou conditions présentant des risques d'interaction ou d'interférence dans des types spécifiques d'échantillons doivent être évaluées à l'aide du système d'essai. Par exemple :

- Si l'antigène utilisé dans l'instrument est un antigène recombinant, un échantillon de sérum contenant des anticorps contre l'organisme dans lequel les vecteurs ont été induits doit être testé;
- Si les antisérums de l'instrument ont été produits en utilisant un ou des recombinants comme immunogène(s), un échantillon de sérums contenant des anticorps contre l'organisme dans lequel les vecteurs ont été induits doit être testé.
- Vérifier que les conditions d'entreposage des échantillons recommandées sont compatibles avec l'essai, c'est-à-dire, est-ce que les spécimens peuvent être congelés et dégelés une ou plusieurs fois sans influencer sur la détection qualitative de la substance analysée? Les possibilités de fausses positivités ou de fausses négativités en raison des conditions d'entreposage des échantillons doivent être évaluées.
- Les échantillons prélevés sur des personnes souffrant d'infections virales non causées par le VIH (virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite A, virus d'Epstein-Barr, virus de l'herpès simplex, rubéole, cytomégalovirus, etc.), d'autres infections rétrovirales (virus humain T-lymphotrope de type I et II), de maladies bactériennes ou parasitaires (syphilis, toxoplasmose), de maladies autoimmunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé), d'autres affections variées (cancer, cirrhose, etc.), d'hyperglobulinémie polyclonale et monoclonale (hypergammaglobulinémie IgG ou IgM), ayant subi plusieurs transfusions sanguines, des hyperlipidémies, des hémolyses, etc.

3.3 Reproductibilité

Les variations intra- et inter-analyses doivent être déterminées à l'aide d'un panel d'échantillons composé de :

- dilutions d'un échantillon positif pour le HIV-1 (4 au-dessus du seuil de décision et un près de la valeur du seuil de décision et 2 en dessous du seuil de décision et un près de la valeur de du seuil de décision).
- dilutions d'un échantillon positif pour le HIV-2 (4 au-dessus du seuil de décision et un près de la valeur du seuil de décision et 2 en dessous du seuil de décision et un près de la valeur du seuil de décision).
- échantillons négatifs

- contrôle positif

Les échantillons doivent être analysés en triplicata sur 3 jours différents dans au moins 3 sites avec 3 lots (nombre total de réplica pour chaque membre = $3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$).

3.4 Stabilité

À l'aide d'un panel d'échantillons similaire à celui qui est décrit dans les études de reproductibilité, présenter des données pour chacun des trois (3) lots de production maîtres :

- la durée de conservation recommandée des trousses non ouvertes, des réactifs, des contrôles, etc., dans les conditions d'entreposage recommandées.
- la durée de vie recommandée de la trousse ouverte, des réactifs, des contrôles, etc.
- la stabilité des réactifs entreposés à bord de l'instrument, le cas échéant.
- les effets du froid ou la chaleur extrême ($\geq 37^{\circ}\text{C}$) sur les caractéristiques de rendement et la durée de conservation de la trousse. Cette activité permet d'évaluer les effets des fluctuations de température pendant le transport. Si les trousses sont expédiées dans des conditions particulières (p. ex. glace sèche) et que manifestement les trousses ne sont pas exposées à des températures en dehors de la fourchette recommandée, même pendant les journées d'été, les études aux températures supérieures ne sont pas requises.

3.5 Autres études

Études de l'effet prozone, robustesse de la trousse, etc.

4 ÉTIQUETTE DE L'INSTRUMENT

La notice d'utilisation finale doit clairement décrire les caractéristiques de rendement de la trousse de dépistage, c'est-à-dire la spécificité, la sensibilité, la reproductibilité, la stabilité, la première détection clinique en comparaison avec les tests de référence, etc., et les méthodes utilisées pour établir ces données.

Conformément aux paragraphes 86 (c), 86 (d) et 86 (e) du *Règlement sur les instruments médicaux*, toutes les étiquettes accompagnant un instrument vendu à des fins d'études expérimentales doit comprendre les mentions « Instrument de recherche », « À l'usage exclusif de chercheurs compétents » et « Les spécifications de rendement de ce produit n'ont pas été établies ».

361 L'étiquetage peut être utilisé pour indiquer les lacunes de l'évaluation des caractéristiques de
362 rendement des trousseaux dues à l'indisponibilité des groupes ou des échantillons, en fonction de la
363 nature de la lacune.
364

ANNEXE 1

Les éléments suivants complètent le document d'orientation « Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments diagnostiques in vitro ».

Les fabricants doivent présenter les renseignements décrits aux articles 79 à 88 de la partie 3 du *Règlement sur les instruments médicaux* pour obtenir une autorisation relative à un essai expérimental.

Le protocole expérimental doit mentionner clairement que les résultats obtenus avec la trousse expérimentale ne seront pas utilisés aux fins de la prise en charge clinique du patient puisque que ses caractéristiques de rendement n'ont pas été établies.

Conformément au *Règlement sur les instruments médicaux*, toutes les étiquettes accompagnant un instrument vendu à des fins d'études expérimentales doivent comprendre les mentions « Instrument de recherche », « À l'usage exclusif de chercheurs compétents » et « Les spécifications de rendement de ce produit n'ont pas été établies ».

LABORATOIRES DÉSIGNÉS AU CANADA

Personne-ressource et adresse		Personne-ressource et adresse	
LLCM	Dr J. Kim Chef p.i., Laboratoire national pour les services de référence sur le VIH Laboratoire de lutte contre la maladie Santé Canada Immeuble Virus, Pré Tuney, Localisateur postal 1002A1 Ottawa, Ontario K1A 0L2 Tél. : (613) 957-9666 Fax : (613) 957-7258	SCS	Dr. Wesley Rees VP, Safety and Performance Management 1800 Alta Vista Drive Ottawa, Ontario K1G 4J5 Tél. : (613) 739-2300 Fax : (613) 731-1411
T.-N.-L.	Dr S. Ratnam Newfoundland & Labrador Public Health Laboratories PO Box 8800 St. Johns, Newfoundland A1B 3T2 Tél. : (709) 737-6568 Fax : (709) 737-7070	Sask.	Dr E. Chan/M. F. Sidaway Microbiology and Communicable Diseases Provincial Laboratory 3211 Albert Street Regina, Saskatchewan S4S 5W6 Tél. : (306) 787-3135 Fax : (306) 787-1525
Î.-P.-É.	Dr L. P. Abbott Provincial Health Laboratory Queen Elizabeth Hospital PO Box 6600, Riverside Drive Charlottetown, PEI C1A 2M7 Tél. : (902) 894-2309 Fax : (902) 566-6385	Alb. ¹	Dr K. Fonseca Provincial Laboratory of Public Health 3030 Hospital Drive, NW PO Box 2490 Calgary, Alberta T2P 2M7 Tél. : (403) 670-1200 Fax : (403) 270-2216
N.-É.	Dr S. Lee Department of Virology and Immunology Victoria General Hospital D.J. Mackenzie Building 5788 University Avenue Halifax, Nova Scotia B3H 1V8 Tél. : (902) 473-6885 Fax : (902) 473-7971	Alb. ²	Dr. J. Preiksaitis Provincial Laboratory University of Alberta Walter Mackenzie Health Sciences Centre 114th Street Edmonton, Alberta T6G 2J2 Tél. : (403) 492-4134 Fax : (403) 492-3684

C.-B. ¹	M. D. Cook Provincial Laboratory B.C. Centre for Disease Control 828 West 10th Avenue Vancouver, British Columbia V5Z 1L8 Tél. : (604) 660-6045 Fax : (604) 660-6073	C.-B. ²	Dr C. Sherlock Diagnostic Virology & Reference Laboratory 6th floor, Burrard Building 631-1081 Burrard St., St. Pauls Hospital Vancouver, British Columbia V6Z 1Y6 Tél. : (604) 631-5426 Fax : (604) 631-5421
Ont.	Mme C. Major Ontario Ministry of Health Central Laboratories PO Box 9000, Terminal « A » Toronto, Ontario M5W 1R5 Tél. : (416) 235-6096 Fax : (416) 235-6194	Qc	Mme M. Fauvel Laboratoire de santé publique du Québec 20045, chemin Sainte-Marie Sainte-Anne-de-Bellevue Québec H9X 3R5 Tél. : (514) 457-2070 Fax : (514) 457-6346
Man.	Dr T. Williams Cadham Provincial Laboratory PO Box 8450 750 William Avenue Winnipeg, Manitoba R3C 3Y1 Tél. : (204) 945-6123 Fax : (204) 786-4770		