



Avis

Notre numéro de référence : 11-121739-524

Objet : Ligne directrice à l'intention des fabricants de trousse de dépistage du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour usage en laboratoire

Santé Canada est heureux d'annoncer la publication de la version finale de la *Ligne directrice à l'intention des fabricants de trousse de dépistage du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour usage en laboratoire*. Une ébauche de cette ligne directrice a été publiée en 2010 pour une période de consultation. Les commentaires des intervenants ont été pris en considération dans l'élaboration de cette version définitive.

Cette ligne directrice fournit aux fabricants de trousse de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de classe IV destinées à l'usage en laboratoire des recommandations concernant les données analytiques (précliniques) et cliniques nécessaires à l'appui d'une demande d'homologation d'un matériel médical. Les révisions qui suivent ont été apportées à la ligne directrice de 2001, contenue dans la présente.

- La présentation de données en lien avec des essais expérimentaux canadiens n'est plus nécessaire pour appuyer une demande d'homologation d'un matériel médical.
- Des échantillons canadiens de séroconversion ne sont plus requis.
- Le nombre d'échantillons de VIH-2 devant être testés pour appuyer une allégation de détection du VIH-2 a diminué, passant de 300 à 200.
- Le nombre d'échantillons issus de donneurs de sang requis pour appuyer des allégations concernant la spécificité a augmenté, passant de 2500 à 5000.
- Des précisions ont été apportées quant au nombre d'échantillons positifs au sous-type non B qui doivent être testés.

La révision de la *Ligne directrice à l'intention des fabricants de trousse de dépistage du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour usage en laboratoire* a été élaborée de concert avec la Canadian Association of HIV Clinical Laboratory Specialists (CAHCLS), la Société canadienne du sang (SCS), Héma-Quebec (HQ), l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et l'industrie des matériels médicaux.

Pour obtenir plus d'information sur cette ligne directrice, contactez :

Division des services d'homologation
Bureau des matériels médicaux
Health Canada
2934 ch. Baseline, tour B
Localisateur d'adresse: 3403A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-957-7285
Télécopieur : 613-957-6345
Courriel : device_licensing@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE

Ligne directrice à l'intention des fabricants de trousse de dépistage du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour usage en laboratoire

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date de l'adoption	2011/11/14
Date d'entrée en vigueur	2011/12/07

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	---

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2011

Also available in English under the title: Guidance Document: Guidance for Manufacturers of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Test Kits Intended to be Used in the Laboratory

Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter des autres approches avec les représentants du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, 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.

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

Tables des matières

1	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectif de la politique	<u>2</u>
1.2	Énoncés de politique	<u>2</u>
1.3	Portée et application	<u>2</u>
2	CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE	<u>3</u>
2.1	Études du rendement	<u>3</u>
2.2	Études analytiques (précliniques)	<u>4</u>
2.2.1	Effet de matrice	<u>4</u>
2.2.2	Seuil de coupure et/ou courbe d'étalonnage	<u>5</u>
2.2.3	Sensibilité de l'analyse	<u>5</u>
2.2.4	Spécificité analytique (interférence et réactivité croisée)	<u>6</u>
2.2.5	Précision (reproductibilité/répétabilité)	<u>7</u>
2.2.6	Linéarité	<u>7</u>
2.2.7	Stabilité	<u>8</u>
2.3	Études cliniques	<u>9</u>
2.3.1	Plan d'étude	<u>9</u>
2.3.2	Population étudiée	<u>9</u>
2.3.3	Test de comparaison/méthodes de référence	<u>10</u>
2.3.4	Types d'échantillons	<u>10</u>
3.0	BIBLIOGRAPHIE	<u>13</u>

1 INTRODUCTION

La présente ligne directrice s'adresse aux fabricants de trousse de dépistage de classe IV du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour usage en laboratoire. Elle vise à leur faire des recommandations concernant les données d'analyse (précliniques) et les données cliniques nécessaires pour étayer une demande d'homologation d'un instrument médical.

Une première version de cette ligne directrice a été publiée en 1993 et, depuis, le document a été révisé à maintes reprises. En 1996, par exemple, on a ajouté l'obligation, pour les fabricants, de réaliser des tests avec des panels des divers sous-types de VIH ou des échantillons provenant de régions géographiques où l'on sait que différents sous-types sont répandus. On a mis à jour la ligne directrice en 1997, afin de permettre l'utilisation d'échantillons positifs recueillis dans la Partie continentale des États-Unis. En septembre 2001, une modification de forme a été apportée au document dans le but de le rendre conforme au *Règlement sur les instruments médicaux*, adopté en juillet 1998.

La présente version de la ligne directrice, est une mise à jour qui reflète plusieurs changements, notamment :

- l'élimination de l'obligation de fournir, à l'appui d'une demande d'homologation d'instrument, des données tirées d'essais cliniques effectués au Canada;
- l'élimination de l'obligation d'avoir recours à des échantillons de séroconversion canadiens;
- une diminution, de 300 à 200, du nombre d'échantillons de VIH-2 devant être analysés pour étayer une allégation relative au VIH-2;
- une augmentation, de 2 500 à 5 000, du nombre d'échantillons provenant de donneurs de sang requis pour appuyer les allégations relatives à la spécificité;
- des précisions quant au nombre d'échantillons positifs de sous-types non-B qui doivent être analysés.

Les modifications apportées à la présente ligne directrice ont été élaborées en consultation avec la Canadian Association of HIV Clinical Laboratory Specialists (CAHCLS), la Société canadienne du sang (SCS), Héma Québec (HQ), l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et l'industrie des instruments médicaux. Santé Canada a également tenu compte, dans le cadre de la révision de cette ligne directrice, des exigences en matière de données des spécifications techniques communes européennes (2009/886/CE¹, ainsi que des exigences énoncées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis^{2,3}.

La présente ligne directrice est destinée à être utilisée parallèlement aux documents d'orientation intitulés *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV* (GD008/Rev00-MDB) et *Guide sur*

l'étiquetage des instruments diagnostiques in vitro (GD012/RevDR-MDB). Ces documents figurent sur le site Web de Santé Canada, à l'adresse suivante <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/index-fra.php>.

1.1 Objectif de la politique

Le présent document a pour objectif de faciliter la présentation à Santé Canada de données d'analyse (précliniques) et de données cliniques suffisamment détaillées pour étayer les demandes d'homologation d'instrument médical portant sur une trousse de dépistage du VIH pour usage en laboratoire, conformément au sous-alinéa 32(4)i)(i) du Règlement (*Demande d'homologation*).

1.2 Énoncés de politique

Les fabricants doivent fournir la preuve que les laboratoires dans lesquels les données sont produites respectent les exigences des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ou d'un document équivalent. Cette preuve doit prendre la forme d'un certificat d'autorisation ou d'un document équivalent.

Les échantillons humains utilisés dans la production de données à l'appui d'une demande d'homologation d'instrument médical portant sur une trousse de dépistage du VIH devraient être recueillis conformément aux principes généralement admis des Bonnes pratiques cliniques (BPC) ou d'un document équivalent.

Il convient d'utiliser les normes internationales, les réactifs de référence et les panels de référence internationaux, lorsqu'ils sont disponibles.

1.3 Portée et application

La présente ligne directrice s'applique aux trousse de dépistage du VIH de classe IV pour usage en laboratoire à des fins de diagnostic et/ou en vue de la sélection des donneurs. Elle ne s'applique pas aux trousse de dépistage du VIH qui sont utilisées dans la prise en charge des patients, ni aux trousse pour usage hors laboratoire (c.-à.-d. au point de service et/ou à domicile). Les fabricants de trousse de dépistage du VIH pour usage au point de service s'adresser au Bureau des matériels médicaux (BMM) pour obtenir un document distinct intitulé Version préliminaire des lignes directrices concernant les trousse de dépistage simple ou rapide du VIH.

La présente ligne directrice n'aborde pas les questions liées aux essais expérimentaux (essais cliniques). Les fabricants de trousse de dépistage du VIH désireux d'effectuer des essais expérimentaux au Canada sont priés de consulter le document d'orientation *Élaboration d'une*

demande d'essai expérimental - Instruments médicaux (GD009/Rev00-MDB).

Le présent document renferme des recommandations relatives aux données d'analyse et aux données cliniques requises aux termes du sous-alinéa 32(4*i*)(i) du Règlement, mais il n'aborde pas d'autres aspects liés à la sûreté et à l'efficacité, tels que la validation des procédés, la validation des logiciels et les études documentaires. Veuillez consulter le document d'orientation *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV (GD008/Rev00-MDB)* pour prendre connaissance des exigences additionnelles en matière de données.

2 CONSEILS SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Études du rendement

Les études d'analyse précliniques et cliniques utilisées pour établir les caractéristiques de rendement des trousse de dépistage du VIH devraient être conçues de manière à étayer toutes les allégations faites par le fabricant relativement à l'instrument.

Selon la nature du test [par exemple (p. ex.) test qualitatif ou quantitatif, sérologique ou par PCR], les analyses devraient comprendre des études visant à déterminer :

- l'effet de matrice;
- le seuil de coupure du test;
- la sensibilité analytique (limite de détection, sensibilité dilutionnelle, sensibilité avec différents sous-types, sensibilité avec des panels de séroconversion);
- spécificité analytique (interférence, réactivité croisée);
- la précision;
- la linéarité;
- la stabilité de la trousse et de l'échantillon.

Il faut réaliser des études cliniques afin d'établir :

- la sensibilité clinique (diagnostique);
- la spécificité clinique (diagnostique).

Il faut soumettre une description détaillée du plan de toutes les études permettant une analyse complète des données. La description doit comprendre au minimum, le protocole de l'étude, la description et le nombre d'échantillons utilisés, les résultats et les conclusions. Toutes les données devraient être analysées à l'aide des méthodes statistiques appropriées. On doit fournir une description des méthodes d'analyse utilisées.

Les panels (commerciaux ou non commerciaux) utilisés à l'appui des allégations de rendement doivent être bien caractérisés. Les fiches de données ou les résultats des tests confirmant la réactivité des échantillons doivent être présentés.

Pour toutes les études cliniques effectuées au nom d'un fabricant, il faut fournir un exemplaire du rapport d'évaluation du laboratoire, signé et daté par le chercheur principal. Ce rapport devrait comprendre une description du protocole d'étude, des objectifs et des conclusions tirées par le chercheur. Si le rapport d'évaluation du laboratoire n'est pas rédigé en français ou en anglais, une traduction certifiée conforme et notariée devrait être remise (c'est-à-dire une traduction fidèle, signée par le traducteur et vérifiée par un notaire public, sur laquelle est apposé le sceau officiel du notaire).

2.2 Études analytiques (précliniques)

2.2.1 Effet de matrice

Les fabricants qui allèguent que leur trousse de dépistage du VIH peut être utilisée avec du sérum ou du plasma doivent démontrer l'équivalence sérum/plasma. Il est recommandé que cette démonstration porte sur au moins 50 échantillons de sérum et 50 échantillons de plasma, dont au moins 25 sont positifs et 25 sont négatifs dans chaque cas.

Les fabricants qui allèguent que leur trousse de dépistage du VIH peut être utilisée avec du plasma devraient réaliser une étude avec chaque anticoagulant (EDTA, citrate sodique, héparine, etc.) pour vérifier le rendement de la trousse en utilisant au moins 50 échantillons (50 positifs et 50 négatifs) pour chaque anticoagulant.

Les fabricants qui allèguent que leur trousse de dépistage du VIH peut être utilisée avec une matrice d'échantillon, comme l'urine ou la salive, devraient effectuer des études cliniques afin de déterminer la performance de l'instrument pour ces types d'échantillons (voir la section 2.3.4)

Les fabricants qui allèguent que leur trousse de dépistage du VIH peut être utilisée avec du sang cadavérique devaient consulter les directives de la FDA à l'intention de l'industrie : *Recommendations for Obtaining a Labeling Claim for Communicable Disease Donor Screening Tests using Cadaveric Blood Specimens from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS)*⁴.

2.2.2 Seuil de coupure et/ou courbe d'étalonnage

Les données, accompagnées d'une description du plan d'étude et des méthodes statistiques utilisées dans la détermination du seuil de coupure du test devraient être fournies. Il convient également de justifier le choix du test si ce dernier donne des résultats équivoques ou « en zone grise ».

On doit vérifier l'exactitude et la plage de mesure des courbes d'étalonnage au moyen d'échantillons dilués en séries obtenus chez les patients.

S'il y a lieu, les intervalles d'étalonnage recommandés devraient être validés pour des intervalles de temps appropriés.

2.2.3 Sensibilité de l'analyse

Il convient d'utiliser les étalons internationaux, les réactifs de référence et les panels de référence internationaux, lorsqu'ils sont disponibles, pour établir la sensibilité analytique des trousse de dépistage du VIH.

Le premier réactif de référence international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'antigène p24 (90/636) est un réactif de référence acceptable pour établir la sensibilité analytique concernant les tests détectant l'antigène p24.

En ce qui concerne les techniques de détection faisant appel aux acides nucléiques, on devrait établir la limite de détection (LD) au moyen d'une série de dilutions d'un étalon international (p. ex. de l'OMS) ou de matériel de référence étalonné. Une série de dilutions d'au moins dix échantillons uniques séropositifs pour le VIH contenant un nombre connu de copies du VIH autour de la LD devraient aussi être testées. Les fabricants devraient démontrer une probabilité de détection de 95 % à la LD.

On s'attend en outre à ce que les fabricants évaluent la sensibilité de leurs tests à l'aide de panels à faible titre et de panels de séroconversion; ils devraient également évaluer la sensibilité du test pour la détection de différents sous-types (voir les tableaux 1, 3 et 4 ci-dessous).

2.2.4 Spécificité analytique (interférence et réactivité croisée)

Les fabricants devraient consulter le document EP7-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) intitulé *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*⁵. Cette directive vise à aider les fabricants à caractériser la sensibilité de leurs trousse de dépistage aux substances interférentes.

Toutes les substances (qu'elles soient endogènes ou exogènes) ou toutes les affections susceptibles de donner lieu à une réaction croisée ou une interférence devraient être évaluées à l'aide du système de détection.

Il convient notamment d'examiner :

- l'interférence attribuable à l'effet prozone, l'effet crochet aux concentrations élevées, ou l'interférence attribuable aux anticorps humains anti-souris (HAMA), le cas échéant;
- les échantillons prélevés chez des sujets présentant des affections telles que :
 - ▶ infections virales autres que l'infection à VIH (infections par le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (VEB), le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite C (VHC), l'herpès simplex virus (HSV), le virus de la rubéole),
 - ▶ autres infections rétrovirales (HTLV-1, HTLV-2),
 - ▶ maladies bactériennes/parasitaires (syphilis, toxoplasmose),
 - ▶ maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux aigu disséminé),
 - ▶ gammopathie polyclonale et gammopathie monoclonale (hypergammaglobulinémie IgG ou IgM);
 - ▶ autres maladies diverses (cancer, cirrhose);
- ▶ échantillons prélevés chez des patients multitransfusés et des femmes multipares;
- ▶ substances interférentes endogènes, notamment concentrations d'hémoglobine, de lipides, de bilirubine et de protéines;
- ▶ substances interférentes exogènes, notamment médicaments thérapeutiques et médicaments en vente libre.

Il convient également d'évaluer tout risque de contamination (croisée ou non) pendant l'analyse.

Les tests doivent porter sur environ 200 échantillons recueillis chez des sujets présentant des affections et sur environ 100 échantillons contenant des substances interférentes.

2.2.5 Précision (reproductibilité/répétabilité)

Les fabricants devraient consulter la norme CLSI EP5-A2 *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*⁶, qui décrit les protocoles à utiliser pour établir une estimation de la précision, ainsi que la norme EP12-A *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline*⁷.

Il convient de déterminer la précision intra-analyse (dans une même série ou répétabilité), la précision inter-analyse (d'une série à l'autre ou reproductibilité) et la précision totale à l'aide de panels comprenant des échantillons positifs pour le VIH-1 (incluant le groupe O et le groupe N, si applicable), des échantillons positifs pour le VIH-2 (si le test fait l'objet d'une allégation relative à la détection du VIH-2), des échantillons négatifs ainsi que les étalons et les témoins de la trousse. Dans le cas des tests permettant de détecter à la fois l'anticorps et l'antigène (tests combinés), le panel devrait comprendre des échantillons positifs pour l'antigène p24. Pour les tests qualitatifs, il est recommandé que le panel comprenne des échantillons positifs dilués, des échantillons négatifs et des témoins positifs de la trousse. Le panel devrait comprendre des échantillons dont la concentration est proche du seuil de coupure (aussi bien au-dessus qu'au-dessous du seuil).

Il convient d'évaluer la reproductibilité en ayant recours au minimum à trois installations de laboratoire (dont une peut être interne). Les échantillons doivent être testés trois fois chacun, en utilisant trois lots sur une période d'au moins cinq jours. Les personnes qui réalisent les tests doivent refléter les utilisateurs prévus (p. ex. personnel d'un service transfusionnel ou personnel d'un laboratoire clinique). Les autres facteurs de variabilité (p. ex. les instruments) devraient aussi être pris en considération.

Les résultats obtenus devraient être communiqués sous forme de moyenne, d'écart type et de coefficient de variation (CV) pour chaque échantillon.

2.2.6 Linéarité

Les fabricants devraient consulter la norme CLSI EP6-A *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline*⁸, qui décrit une méthode statistique de détermination de la linéarité d'une technique de mesure quantitative.

La plage linéaire d'un test quantitatif devrait être validée pour la plage de mesure (*reportable range*). Les données devraient en outre faire l'objet d'une analyse de

régression et on devrait indiquer le point d'intersection avec l'axe y, la pente et le coefficient r^2 .

2.2.7 Stabilité

Les fabricants devraient consulter la norme européenne EN 13640:2002 *Essais de stabilité des réactifs de diagnostic in vitro*⁹ faisant état des exigences générales en matière d'essais de stabilité et des exigences visant expressément les essais de stabilité accélérés et en temps réel.

i) Trousse, réactifs, témoins, etc.

Il faut fournir les données ainsi que le plan d'étude utilisés pour établir la stabilité en temps réel de la trousse, des réactifs et des témoins, aussi bien à la température d'entreposage qu'à la température d'expédition.

À l'aide d'un panel comprenant des échantillons faiblement réactifs, on devrait recueillir des données sur :

- la durée de conservation recommandée de la trousse, des réactifs et des témoins, etc., non ouverts, dans les conditions d'entreposage recommandées (trois lots);
- la durée de conservation recommandée de la trousse, des réactifs et des témoins, etc., ouverts (un lot);
- la stabilité des réactifs entreposés sur l'instrument (un lot);
- les effets de la température de congélation (-20 °C) et de la chaleur extrême (≥ 37 °C) sur les caractéristiques de rendement et la durée de conservation de la trousse, des réactifs et des témoins (un lot). Cette exigence vise à évaluer les effets des fluctuations de température durant l'expédition. À la place, le fabricant peut fournir des preuves que les trousses sont expédiées dans des conditions contrôlées et qu'elles ne sont pas exposées à des températures se situant en dehors de la plage recommandée. Veuillez noter qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études aux températures de congélation pour les réactifs lyophilisés.

ii) Prélèvement et traitement des échantillons

Toutes les allégations du fabricant concernant le prélèvement, l'entreposage et le transport des échantillons doivent être validées. Il faut vérifier que les conditions d'entreposage recommandées pour les échantillons sont compatibles avec le test, c'est-à-dire que les échantillons peuvent être congelés et dégelés une ou plusieurs fois sans que cela altère la détection de l'analyte. Le nombre maximal acceptable de cycles

gel/dégel devrait être précisé sur l'étiquette de l'emballage. Les données présentées à l'appui des allégations peuvent être obtenues dans le cadre d'études en temps réel ou être tirées de publications. S'il y a lieu, la stabilité des échantillons entreposés sur l'instrument devrait être validée. Cette exigence pourrait s'appliquer, par exemple, dans le cas des systèmes d'essai faisant appel aux acides nucléiques, dans lesquels les échantillons sont soumis à une incubation et un pipetage automatisés avec l'extraction et le traitement.

2.3 Études cliniques

Il faut réaliser des études cliniques prospectives afin d'établir la sensibilité clinique et la spécificité clinique de l'instrument.

2.3.1 Plan d'étude

Les études de la sensibilité et de la spécificité cliniques devraient être conçues comme suit :

- les tests devraient être effectués en utilisant au minimum trois lots étalons, dont un étant près de la date de péremption;
- les tests devraient être effectués dans au moins trois sites cliniques;
- il faut donner une description détaillée de l'algorithme d'essai utilisé par le laboratoire qui effectue les tests;
- les résultats doivent être exprimés en fonction du nombre d'échantillons non réactifs (NR), du nombre d'échantillons initialement réactifs (IR), du nombre d'échantillons réactifs de façon répétée (RR) et du nombre d'échantillons dont la réactivité répétée a été confirmée;
- il faut indiquer le nombre d'échantillons donnant des résultats indéterminés ou équivoques;
- toutes les divergences entre les résultats obtenus avec la trousse à l'étude et ceux du test de référence doivent être clairement indiquées et résolues au moyen d'essais spécifiques supplémentaires, de données cliniques définitives ou d'un suivi clinique;
- il faut calculer la sensibilité et la spécificité ainsi que les intervalles de confiance à 95 %.

2.3.2 Population étudiée

Les tests doivent être effectués auprès d'échantillons représentatifs de la diversité de la population canadienne sur les plans ethnique et génétique.

2.3.3 Test de comparaison/méthodes de référence

Pour toutes les études cliniques, le test de comparaison devrait être homologué au Canada (voir <http://www.mdall.ca>).

En l'absence de test de comparaison canadien homologué, il peut être acceptable d'utiliser une méthode de référence si l'on fournit des références publiées à l'appui de la méthodologie. Dans ce cas, il est recommandé que le fabricant communique avec le BMM pour obtenir plus de précisions avant d'effectuer les tests.

2.3.4 Types d'échantillons

On trouve aux tableaux 1 à 4 les types d'échantillons (échantillons positifs, panels de séroconversion, échantillons de donneurs de sang) et le nombre moyen de chaque type d'échantillon qui doit être analysé lors de la validation des tests de détection de l'anticorps, de l'antigène et des tests basés sur l'amplification des acides nucléiques (TAN).

Les fabricants alléguant que leur trousse de dépistage du VIH permet de détecter le VIH dans une matrice d'échantillon, comme l'urine ou la salive, devraient effectuer des tests parallèles à l'aide d'une épreuve sérologique homologuée au Canada utilisant du sérum ou du plasma prélevé chez les mêmes sujets. Il est possible de consulter une liste des instruments homologués commercialisés au Canada à l'adresse suivante : <http://www.mdall.ca>.

Les exigences en matière de sensibilité sont les mêmes pour les tests de sélection des donneurs et les tests diagnostiques.

Les échantillons positifs confirmés pour le VIH qui sont utilisés pour déterminer la sensibilité des tests devraient représenter les différents stades de l'infection, les différents profils d'anticorps et comprendre des échantillons provenant de groupes de risque différents.

Les fabricants qui formulent une allégation relativement à la détection du groupe O, du groupe N ou du groupe P doivent fournir des données de validation pour ces groupes non-M.

Les fabricants des trousse de dépistage qui détectent à la fois les anticorps et les antigènes (« trousse combinées ») devraient satisfaire aux exigences qui s'appliquent aussi bien à la détection des anticorps qu'à la détection des antigènes.

Les fabricants de trousse de dépistage qui détectent uniquement les anticorps dirigés contre le VIH-2 et les fabricants de TAN de dépistage du VIH devraient consulter le BMM avant de présenter une demande d'homologation.

Tableau 1 : Nombre minimum d'échantillons requis pour la détermination de la sensibilité des tests de sélection des donneurs et de diagnostic (détection d'anticorps et TAN)

	Tests de dépistage chez les donneurs et tests diagnostiques	
	Virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1)	Virus de l'immunodéficience humaine-1/2 (VIH-1/2)
Échantillons confirmés positifs pour le VIH	1 000 VIH-1 ^a	1000 VIH-1 200 VIH-2
Panels à faible titre et panels de séroconversion	25 panels	
Sous-types	300 sous-types non-B ^b	

^a Les 1 000 échantillons confirmés positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent comprendre les 300 échantillons de sous-types non-B.

^b Les 300 échantillons internationaux caractérisés comme étant de sous-types non-B devraient être testés. Tous les sous-types non-B connus devraient être représentés : A1, A2, C, D, F, G, H, J, K et sous-type recombinant AE. Parmi les 300 échantillons analysés des sous-types non-B, il ne faut pas inclure plus de 75 échantillons d'un sous-type donné. Des échantillons cliniques ou des panels commerciaux peuvent être utilisés.

Tableau 2 : Nombre minimum d'échantillons requis pour la détermination de la spécificité des tests de sélection des donneurs et de diagnostic (détection des anticorps et TAN)

	Sélection des donneurs	Diagnostic
Donneurs de sang	5 000 ^a	non requis
Échantillons cliniques	non requis	2 500 ^b

^a Donneurs non sélectionnés et comprend les donneurs pour la première fois provenant d'au moins trois centres de dons de sang. Ces échantillons devraient être répartis également entre les centres d'analyse et ils devraient être recueillis dans des régions géographiques distinctes. Les résultats devraient comprendre 300 échantillons de plasma frais appariés à des échantillons de sérum frais.

^b Échantillons prospectifs, analysés dans trois centres et représentant la population cible : femmes enceintes, patients hospitalisés, personnes qui demandent à subir le test (personnes en bonne santé inquiètes), personnes à risque élevé, etc.

Tableau 3 : Nombre minimum d'échantillons requis pour la détermination de la sensibilité et de la spécificité des tests supplémentaires de dépistage du VIH-1 (transfert Western, immunoblot sur bandelettes, immunofluorescence indirecte (IFI), TAN)

Sensibilité	Échantillons confirmés positifs pour le Virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1)	300 HIV-1
	Panels à faible titre et panels de séroconversion	25 panels
	Sous-types	40 sous-types non-B
Spécificité	Échantillons négatifs	500 ^a

^a 250 devraient être classés comme étant faussement réactifs de façon répétée (RR) par dosage immuno-enzymatique. Les échantillons faussement RR ne devraient pas être sélectionnés en utilisant une seule plate-forme (par exemple, l'échantillon 1 serait faussement RR sur la plate-forme A, l'échantillon 2, faussement RR sur la plate-forme B, l'échantillon 3 faussement RR sur la plate-forme C, etc.). Si possible, il faut inclure des échantillons faussement RR qui le sont sur plusieurs plateformes (par exemple, l'échantillon 4 est faussement RR sur les plateformes A et B). Les 250 échantillons restants devraient provenir d'une population représentative de la population canadienne (sur les plans ethnique et génétique).

Si une allégation est formulée dans le but d'expliquer les résultats indéterminés d'autres essais supplémentaires, il faut analyser 250 échantillons qui donnent des résultats indéterminés à ces essais homologués.

Tableau 4 : Nombre minimum d'échantillons requis pour déterminer la sensibilité et la spécificité des tests de détection et de neutralisation de l'antigène p24 du VIH-1

		détection de l'antigène p24	neutralisation de l'antigène p24
Sensibilité	Échantillons confirmés positifs pour le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ^a	300 VIH-1	
	Panels à faible titre et panels de séroconversion panels ^b	25 panels	non requis
	Sous-types	40 sous-types non-B	
Spécificité	Échantillons négatifs	2500	500

^a Pour le test de neutralisation de l'anticorps p24, les échantillons positifs devraient être réactifs de façon répétée à l'Ag p24 (calculer le % de neutralisation)

^b Pour les tests de détection de l'antigène p24, les panels de séroconversion devraient contenir des échantillons Ag⁺Ab⁻/indéterminés.

3.0 BIBLIOGRAPHIE

1. Commission Decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices. 2009/886/EC. Official Journal of the European Union L318/25 (4.12.2009).
2. Food and Drug Administration. *Draft Points to Consider in the Manufacture and Clinical Evaluations of In Vitro Tests to Detect Antibodies to the Human Immunodeficiency Virus, Type 1*. Center for Biologics Evaluation and Research. 1989.
3. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry In the Manufacture and Clinical Evaluation of In Vitro Tests to Detect Nucleic Acid Sequences of Human Immunodeficiency Viruses Types 1 and 2*. Center for Biologics Evaluation and Research. 1999.
4. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Recommendations for Obtaining a labeling Claim for Communicable Disease Donor Screening Tests using Cadaveric Blood Specimens from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based products (HCT/PS)*. Center for Biologics Evaluation and Research. 2004.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition*, CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *EP12-A User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline*. CLSI document EP12-A (ISBN 1-56238-468-6). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

9. European Committee for Standardization (CEN). *Stability Testing of in vitro diagnostic reagents*. European Standard EN 13640:2002.