

Zpráva o klinické studii

Jméno výrobku: Těžký akutní respirační syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Detekce antigenu Ki t
(na bázi koloidního zlata)

Specifikace: 1 test/sada, 5 testů/sada, 20 testů/sada

Navrhovaný čas výzkumu: února 2021 do června 2021

Místo 1

Název: Alabiso Lab – Salus, Life Brain Group

Adresa: Via Glasgow 58/F, 00055 Ladispoli (Roma) Itálie

Ředitel laboratoře Alabiso Lab: Dr. Alabiso Roberto

Hlavní lékař Life Brain: Dr. Graziella Calugi

Místo 2

Název: Locus Medicus Lab

Adresa: 246 Mesogeion Avenue, 15661, Atény, Řecko

Ředitel laboratoře Locus Medicus: Dr. Georgoulas Georgios

Sponzor (zapečetěno): Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd.

Adresa: Patro 1-3, budova C2, Red Maple Park of Technological Industry, Kechuang Road, Economy &

Technika

Tel: +86 25 8436 5701

Institute a výzkumní pracovníci zapojení do klinické studie

Institute	Výzkumníci	Titul	Odpovědnost
Alabiso Lab – Salus, Skupina Life Brain		Ředitel školy	Přípravte a zkontrolujte protokol
	Graziella Calugi	Vyšetřovatel	Psaní zprávy
	Marco Compagnoni	Statistik	Statistická analýza
	Maria Loredana Frassanito	Monitor	Kontrola kvality
	+ 50	Sběratel vzorků	Sběr vzorků, oslepování
	+ 50	Operátor	Detekce vzorku

Instituce a výzkumní pracovníci zapojení do klinické studie

Instituce	Výzkumníci	Titul	Odpovědnost
<u>Locus Medicus Lab</u>	Dr. Georgoulas Georgios	Ředitel školy Vyšetřovatel	Přípravte a zkontrolujte protokol Psaní zprávy
	Nikolaos Manias	Statistik	Statistická analýza
	Papadimitropulos Miltos	Monitor	Kontrola kvality
	Nikolopoulos Dimitris	Sběratel vzorků	Sběr vzorků, oslepování
	Draka Calliope	Operátor	Detekce vzorku

OBSAH

Institute a výzkumní pracovníci zapojení do klinické studie.....	2
Abstraktní.....	3
I. Informace o produktu.....	4
II. Pozadí klinické studie	5
III. Účel klinické studie	6
IV. Design výzkumu.....	6
V. Metody hodnocení klinického výkonu.....	9
VI. Výsledky a analýza klinické studie	10
VII. Závěr.....	12
VIII. Dodatek 1. Hodnotící datový list výsledků vzorových testů.....	12

Abstraktní

(1) Celková distribuce vzorků

Vzorek	Pozitivní	Záporný
Počet případů	269	1327

(2) Senzitivita nebo specifickánost této soupravy je následující:

Testovací sada Vazyme SARS-CoV-2 Ag	RT-PCR		
	Pozitivní	Záporný	Celkový
Pozitivní	266	0	266
Záporný	3	1327	1330
Celkový	269	1327	1596
Citlivost	98,88 % (95 % CI: 96,77 % až 99,62 %)		
Specifickánost	100,00 % (95 % CI: 99,71 % až 100,00 %)		
Celková míra náhody	99,81 % (95 % CI: 99,45 % až 99,94 %)		

Zpráva z klinické studie o těžkém akutním respiračním syndromu Coronavirus 2

(SARS-CoV-2) Souprava pro detekci antigenu (na bázi koloidního zlata)

I. Informace o produktu

1. Název produktu

Souprava pro detekci antigenu těžkého akutního respiračního syndromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (koloidní Na bázi zlata)

3. Zamýšlené použití

Tato souprava je použitelná pro klinickou kvalitativní detekci koronaviru těžkého akutního respiračního syndromu 2 (SARS-CoV-2) antigen v lidském nosním výtěru, nasofaryngeálním výtěru, orofaryngeálním výtěru a slinách vzorky in vitro pro profesionální použití. Pro vlastní testování je použitelný pouze ve vzorcích nosních výtěrů.

4. Specifikace

Sada má tři specifikace, 1 test/sada, 5 testů/sada, 20 testů/sada. Pro tuto klinickou studii používáme 20 testů/sada.

5. Podmínky skladování a doba platnosti

Souprava se skladuje v uzavřeném stavu při teplotě 4 °C až 30 °C mimo světlo po dobu platnosti 18 měsíců. Jakmile je balení testovací kazety otevřeno (4°C~30°C, vlhkost < 65 %), musí být spotřebováno do 1 hodina.

6. PRINCIP KONTROLY

Sendvičová metoda s dvojitou protilátkou je u tohoto produktu přijata k implementaci stanovení v formou imunochromatografie na pevné fázi. Vzorek, který má být testován, difunduje vzhůru kapilární silou při konec odběru vzorků a při průchodu markerovým polštářkem je antigen SARS-CoV-2 ve vzorku kombinována s protilátkou na markerovém polštářku za vzniku komplexu koloidní zlato protilátka-antigen. The komplex se dále šíří se vzorkem, aby dosáhl nitrocelulózové membrány a je zachycen T-linii (testovací linie) potaženou protilátkou a komplex je zachycen za vzniku imunitního komplexu koloidů zlaté protilátkové konjugáty-antigen-potahující protilátka. Zbývající konjugáty koloidního zlata pokračují

stoupají a jsou kombinovány s C-liní (kontrola kvality), což indikuje dokončení reakce.

7. Operační kroky

- 1) Před použitím je třeba reagenční kartu zcela vrátit na pokojovou teplotu.
- 2) Detekční karta se po vyjmutí z přístroje umístí na vodorovný, suchý povrch balení hliníkové fólie.
- 3) Odebraný vzorek se přidá do eluentu vzorku, aby se eluoval a rovnoměrně promíchal.
- 4) Promíchejte vzorek jemným otočením zkumavky dnem vzhůru, zmáčknutím zkumavky přidejte 4 kapky (asi 80 µl) do jamky na vzorek testovací kazety a začněte počítat.
- 5) Testovací kazeta musí být přísně sledována 10 minut po začátku detekce budou stanoveny výsledky. Výsledky pozorované po 15 minutách budou neplatné.

II. Pozadí klinické studie

Mezi běžné příznaky lidí nakažených COVID-19 patří respirační příznaky, horečka, kašel, dušnost a sípání. V těžkých případech může infekce vést k zápalu plic, těžkému akutnímu respirační syndrom, selhání ledvin a dokonce smrt. Ačkoli testování amplifikace nukleové kyseliny je WHO v současnosti doporučuje jako jediný přístup ke klinickému diagnostickému testování onemocnění potvrzení, jeho nízká rychlostní omezení, komplikované provozní postupy a potřeba specifických nástrojů omezit jeho flexibilitu v několika aplikačních scénářích. Tedy jednodušší, rychlejší a levnější imunodiagnostika Tato metoda se stala účinnou alternativou k detekci nukleových kyselin. Detekce antigenu je typ imunodiagnostická metoda, která cílí na virové antigeny pomocí vysoce specifických protilátek s vysokou afinitou. A pozitivní antigenní test může přímo indikovat infekci COVID-19.

Souprava pro detekci antigenu těžkého akutního respiračního syndromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (koloidní Gold-Based) je produkt nezávisle vyvinutý společností Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd., který prošel registračním testem Čínského institutu pro kontrolu potravin a léčiv s kvalifikovanými výsledky, a v současné době je třeba klinickou studii provést podle *ISO 20916:2019 Diagnostika in vitro zdravotnické prostředky — Studie klinické účinnosti s použitím vzorků od lidských subjektů — Dobrá studie praxe; Aktuální výkon testovacích metod a zařízení COVID-19 a navrhovaný výkon Kritéria.*(16. dubna 2020) Je třeba provést srovnávací výzkum mezi činidlem Vazyme a Činidla pro detekci nukleových kyselin COVID-19, která již byla uvedena na trh. Klinický výkon

musí být potvrzeno také činidlo vyrobené společností Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd. formulovat klinický protokol.

III. Účel klinické studie

Účelem je vyhodnotit výkonnost společnosti Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd. Souprava pro detekci antigenu těžkého akutního respiračního syndromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (koloidní Gold-Based) (dále jen „hodnotící činidlo“) vyrobené společností Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd., ve srovnání s uvedeným činidlem pro detekci nukleových kyselin SARS-CoV-2 (Comparator).

IV. Design výzkumu

Tento výzkum následuje *ISO 20916:2019 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro – Klinický výkon studie využívající vzorky od lidských subjektů — Správná studijní praxe; Aktuální výkon Testovací metody a zařízení COVID-19 a navrhovaná výkonnostní kritéria* (. 16. dubna 2020) , porovnávání a analýza výsledků dat, aby se vyhodnotila klinická použitelnost testovacího činidla. Statistiky k testu jsou provedeny výsledky a statistické výsledky jsou uvedeny pro dokončení klinické zprávy.

Tato souprava je použitelná pro klinickou kvalitativní detekci koronaviru těžkého akutního respiračního syndromu 2 (SARS-CoV-2) antigen v lidském nosním výtěru, nasofaryngeálním výtěru, orofaryngeálním výtěru a slinách vzorky in vitro pro profesionální použití. Pro vlastní testování je použitelný pouze ve vzorcích nosních výtěrů. Nosní vzorky výtěrů byly použity pouze v této klinické studii.

Cílená populace: v časném stadiu nástupu respiračních symptomů nebo z jiných důvodů k podezření Infekce covid19.

Všechny vzorky musí mít odpovídající základní klinické informace, včetně: čísla vzorku, informace o pohlaví, věku a klinické diagnóze.

1. Velikost vzorku

Podle *In vitro diagnostika detekující nukleovou kyselinu SARS-CoV-2 a rychlé diagnostické testy detekce antigenů SARS-CoV-2 (WHO); Antigenová šablona pro vývojáře testů (US-FDA); Aktuální Výkon testovacích metod a zařízení COVID-19 a navrhovaná výkonnostní kritéria*. (16. dubna 2020) , minimální množství této studie je: Pozitivní vzorky nesmí být menší než 100 a záporů nesmí být menší než 400.

V případě splnění statistických požadavků po zahájení testu velikost vzorku každého z nich instituce se upraví tak, aby celková velikost vzorku odpovídala požadavkům, pokud se vyskytnou potíže

ukázkový zápis.

2. Základ pro výběr vzorků a kritéria pro zařazení

Kritéria pro zařazení:

- 1) dostatečné množství vzorku, jasné záznamy sledovatelnosti. Sběr a zpracování vzorků probíhá v souladu s pokyny k činidlům nebo příslušnou legislativou.
- 2) Vzorek by měl být správně registrován, všechny vzorky by měly mít odpovídající základní klinické informace, včetně: čísla vzorku, pohlaví, věku a informací o klinické diagnóze.
- 3) Neomezené pohlaví, ale věk by měl být vyšší než 2.

Kritéria vyloučení:

- 1) Doba odběru a informace o vzorku nejsou jasné.
- 2) Vzorky, které byly skladovány, aniž by splňovaly požadavky produktu hodnotícího činidla ručně nebo překročila dobu skladování.
- 3) Výzkumníci posuzují vzorky, které nesplňují požadavky na testování.

4 příprava vzorků

Vzorky by měly být ihned poté eluovány eluentem pro vzorky dodaným s touto soupravou odběr a testován co nejdříve po eluci. Pokud vzorky nelze okamžitě zpracovat, uchovávejte je následovně: jeden den při 2°C-8°C a trvale při -70°C a nižší.

5 Ukázka zaslepení

Po zařazení vzorků byly vzorky kódovány slepým editorem pověřeným klinickým lékařem hodnocení, u kterého nebyl nevidomý redaktor zapojen do zkušebního provozu klinického hodnocení.

Po ukončení výzkumu se zaslepení odkryje, statistiky se shrnou a klinické informace se analyzují.

6. Příprava výzkumných materiálů

6.1 Testovací činidlo

Název produktu: Detekce antigenu těžkého akutního respiračního syndromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Sada (na bázi koloidního zlata)

Šarže: V2021030857A, V2021030957A, V2021031057A

Výrobce: Nanjing Vazyme Medical Technology Co., Ltd.

6.2 Srovnávač

Místo 1

Název produktu: Bio-Rad Reliance SARS-CoV-2 RT-PCR Assay Kit (IVD)

Výrobce: Bio-Rad Laboratories, Inc.

Místo 2

Název produktu: SARS-CoV-2 Real-TM

Šarže: 28E21J774 F2912S-2-T

Výrobce: Sacace Biotechnologies Srl

7 Detekce vzorku

7.1 Školení personálu

Před zahájením hodnocení byli pracovníci laboratoře vyškoleni ke správnému provádění testů a postupujte podle protokolu.

7.2 klinická studie

Podle doby uchovávání vzorků a odběru vzorků provedou kliničtí výzkumníci oficiální klinická studie slepými metodami. Nejprve odeberou sběrači vzorků pro klinickou studii vzorky a zaslepí je a poté operátoři provedou detekci. Po dokončení všech detekcí se detekční pracovníci provedou záznam a třídění výsledků testů dne v souladu s číslem vzorku. Po dokončení všech detekcí sběrači vzorků odkryjí žaluzie, provozovatelé údaje roztřídí a shrnou a statistik provede statistickou analýzu. Vzorky s nekonzistentními výsledky zkoušek zkušebního činidla a komparátoru se zkombinují s klinickou diagnostikou pacientů za účelem analýzy důvodů rozdílu a možných výsledků.

8 Statistiky, analýzy a klinické zprávy

Statistickí jsou zodpovědní za provádění statistik a analýzy výsledků testů klinickou zprávu sepíše hlavní zkoušející. Zadavatel shrne údaje každého z nich místo klinické studie a vyplňte souhrnnou zprávu.

9 Záznam a uchování původních dat

Operátoři výzkumu vyplní protokol o zkoušce, který použije jednotnou formu, aby pravdivě, normativně a kompletně zaznamenejte detekci a data a výsledky zkoušek se zaznamenají v souladu s metoda výpočtu výsledku zkušebního činidla a původní údaje se uchovávají v elektronické verzi pro podání. Nesmí libovolně mazat, upravovat, zvyšovat nebo snižovat záznamy o zkouškách. Bez jednomyslnosti svolení žadatele a osoby odpovědné za experimentální jednotku, záznamy o zjištění nebudou být v jakékoli formě kopírován, reprodukován, fotografován nebo fotokopírován dalšímu personálu a jednotkám.

Originály záznamů o celém procesu klinické studie budou uchovávány v laboratořích klinických studií po dobu 5 let a více.

Zpráva o klinickém hodnocení je ve dvou vyhotoveních, laboratoře a zadavatel si ponechávají jednu kopii pro každou.

Články související s údaji o klinickém hodnocení, které mají být zveřejněny, musí mít souhlas sponzor.

V. Metody hodnocení klinického výkonu

1. Statistická analýza a hodnotící kritéria

Všechna vzorová data splňující požadavky výzkumného záměru jsou statisticky vyhodnocena následující tabulka slouží k uspořádání výzkumných dat.

		Výsledky komparátoru		Celkový
		kladné (+)	Záporný (-)	
Posuzování	kladné (+)	A	B	A+B
výsledky činidel	Záporný (-)	C	D	C+D
Celkový počet		A+C	B+D	A+B+C+D

Pro výpočet testovacích indikátorů se používá následující vzorec:

$$\text{Citlivost} = A/(A+C) * 100\%$$

$$\text{Specifičnost} = D/(B+D) * 100 \%$$

$$\text{Celková míra náhodnosti} = (A+D)/(A+B+C+D) * 100 \%$$

Kappa analýza se provádí pomocí softwaru SPSS a analýza konzistence se provádí mezi výsledky testu hodnotícího činidla a výsledky testu komparátoru a hladina testu je $\alpha = 0,05$. The referenční principy hodnocení pro hodnoty Kappa jsou následující: V případě $0,75 < \kappa \leq 1$ konzistence je dobrá; V případě $0,4 < \kappa \leq 0,75$ je konzistence obecná; V případě $0 \leq \kappa \leq 0,4$, konzistence je špatná;

Interval spolehlivosti a hladiny významnosti mohou kvantifikovat tuto statistickou nejistotu v odhadech kvůli procesu výběru předmětu/vzorku.

95% intervaly spolehlivosti byly vypočteny za účelem posouzení úrovně nejistoty zavedené velikost vzorku pomocí metody Wilsonova skóre.

Vzorec výpočtu: $[100 \% \cdot (Q1-Q2)/Q3, 100 \% \cdot (Q1+Q2)/Q3]$

Q1, Q2 a Q3 se vypočítají podle níže uvedených vzorců.

Vzorec pro výpočet příslušných parametrů pro interval spolehlivosti citlivosti:

$$Q1 = 2A + 1,962 = 2A + 3,84$$

$$Q2 = 1,96 \sqrt{1,962 + 4AC/(A+C)} = 1,96 \sqrt{3,84 + 4AC/(A+C)}$$

$$Q3 = 2(A+C + 1,962) = 2(A+C) + 7,68$$

Vzorec pro výpočet příslušných parametrů pro interval spolehlivosti specifičnosti:

$$Q1 = 2D + 1,962 = 2D + 3,84$$

$$Q2 = 1,96 \sqrt{1,962 + 4BD/(B+D)} = 1,96 \sqrt{3,84 + 4BD/(B+D)}$$

$$Q3 = 2(B+D + 1,962) = 2(B+D) + 7,68$$

Výpočtový vzorec příslušných parametrů pro interval spolehlivosti celkové míry koincidence:

$$Q1 = 2(A+D) + 1,962 = 2(A+D) + 3,84$$

$$Q2 = 1,96 \sqrt{1,962 + 4(A+D)(B+C)/(A+B+C+D)} = 1,96 \sqrt{3,84 + 4(A+D)(B+C)/(A+B+C+D)}$$

$$Q3 = 2(A+B+C+D + 1,962) = 2(A+B+C+D) + 7,68$$

2. Validace vzorků rozdílů výsledků

Vzorky s nekonzistentními výsledky zkoušek hodnotícího činidla a komparátoru se spojí s klinickou diagnostikou pacientů za účelem analýzy důvodů rozdílů a možných výsledků.

3. Kritéria přijetí výsledků

Citlivost: > 80 %

Specifičnost: > 97 %

VI. Výsledky a analýza klinické studie

1. Vzorová statistika distribuce

Klinická studie byla provedena v přísném souladu s klinickým protokolem. Celkem 1569 pacientům v laboratoři byly odebrány vzorky nosních výtěrů. Pacientům prezentujícím COVID-19 se líbí jsou zapsány příznaky do 7 dnů od nástupu příznaků v místě odběru. Výtěry z nosu byly randomizované a zaslepené testované operátory podle příbalového letáku produktu. Společník od stejného pacienta byl také odebrán výtěr z nosohltanu (NP) a potvrzen jako pozitivní nebo negativní a validováno s počty Ct pomocí RT-PCR jako srovnávací metody.

Vzorek	Pozitivní	Záporný
Počet případů	269	1327

2. Rozdělení vzorků podle pohlaví a věku

Celkem 1000 vzorků, z toho 899 mužů a 697 žen. Specifická distribuce vzorků je uvedeno v následující tabulce:

Počet vzorků	Celkový	548
Sex	mužský(N, %)	899(56,33 %)
	ženský(N, %)	697(43,67 %)
Stáří(y)	X±SD	42±18
	Min-Max	2~95

3. Statistika a analýza dat

Testovací sada Vazyme SARS-CoV-2 Ag	RT-PCR		
	Pozitivní	Záporný	Celkový
Pozitivní	266	0	266
Záporný	3	1327	1330
Celkový	269	1327	1596
Citlivost	98,88 % (95 % CI: 96,77 % až 99,62 %)		
Specifičnost	100,00 % (95 % CI: 99,71 % až 100,00 %)		
Celková míra náhody	99,81 % (95 % CI: 99,45 % až 99,94 %)		

Distribuce hodnoty Ct	
Citlivost (95% CI) $Ct > 30$, N	93,62 % (95 % CI: 82,84 % až 97,81 %), 44
Citlivost (95% CI) $25 < Ct \leq 30$, N	100 % (95 % CI: 94,87 % až 100,00 %), 71
Citlivost (95% CI) $Ct \leq 25$, N	100 % (95 % CI: 97,57 % až 100,00 %), 154

VII. Závěr

Toto klinické hodnocení provedlo úplnou analýzu experimentálních činidel metodologická srovnání a výsledky všechny splňují kritéria pro klinické hodnocení Výsledky ukázaly, že Vazyme SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit vyhovuje požadavkům klinického hodnocení.

VIII. Dodatek 1. Hodnotící datový list s výsledky testů vzorků