

# Studierapport, undersökning av prestanda för IVD-snabbtest Encode Medical Engineering

---

**Author:**

---

Evelina Lindmark  
2021-02-05

**Management:**

---

Karin Cederbrant  
2021-02-05

This document is electronically approved in SPPD ECM.

## Sammanfattning

RISE KFT (RISE Kemisk och Farmaceutisk Toxikologi) har på uppdrag av Folkhälsomyndigheten undersökt prestandan för IVD snabbtest Encode Medical Engineering (testmaterialet) som är avsett att mäta förekomst av antikroppar (IgG och IgM) mot SARS-CoV-2. Utvärderingen har gjorts med 100 serumprover som bekräftats positiva och 200 prover som bekräftats negativa för antikroppar mot SARS-CoV-2 med en av Folkhälsomyndigheten godkänd referensmetod [1]. Resultaten som erhållits för serumproverna med det utvärderade testmaterialet Encode Medical Engineering har jämförts med resultaten som erhållits från referensmetoden. Testmaterialets känslighet och specificitet har beräknats tillsammans med positivt prediktionsvärde för olika prevalenser av antikroppar mot SARS-CoV-2 i befolkningen. Den erhållna prestandan hos testmaterialet har slutligen jämförts med de av Folkhälsomyndigheten rekommenderade prestandakraven [2] och en bedömning av om testmaterialet lever upp till kraven har gjorts.

Vid utvärderingen erhöles giltiga och avläsningsbara resultat för 100/100 positiva prover och för 197/200 negativa prover.

Studien visade att snabbtestet Encode Medical Engineering hade en känslighet på 81,0 % (95 % konfidensintervall 72,2 - 87,5 %) och en specificitet på 92,4 % (95 % konfidensintervall 87,8 - 95,3 %). Det positiva prediktionsvärdet beräknades till 68,6; 63,4; 54,2 samt 35,9 % för prevalenser på 17, 14, 10 respektive 5 %. Testet uppfyllde därmed inte Folkhälsomyndighetens rekommenderade prestandakrav för IVD-snabbtester för påvisande av antikroppar mot SARS-CoV-2 eftersom det hade för lågt värde på känsligheten, specificiteten samt det positiva prediktionsvärdet.

**INNEHÅLLSFÖRTECKNING**

**SAMMANFATTNING ..... 2**

**1. SYFTE OCH OMFATTNING ..... 4**

**2. TESTMATERIAL..... 4**

**3. EXPERIMENT ..... 5**

    3.1. KONTROLLMATERIAL/ SERUMPANEL ..... 5

        3.1.1. *Verifiering av kontrollmaterial*..... 5

    3.2. AVLÄSNING OCH TOLKNING AV TESTRESULTAT ..... 6

        3.2.1. *Tolkning av testresultat* ..... 6

    3.3. BERÄKNINGAR..... 6

**4. RESULTAT ..... 7**

**5. AVVIKELSER ..... 9**

**6. SLUTSATSER ..... 9**

**7. DEFINITIONER/ FÖRKORTNINGAR..... 9**

**8. REFERENSER..... 11**

**9. REVISIONSHISTORIK..... 11**

## 1. Syfte och omfattning

RISE KFT (RISE Kemisk och Farmaceutisk Toxikologi) har fått i uppdrag av Folkhälsomyndigheten att undersöka prestandan för in vitro diagnostiska (IVD) snabbtester som av tillverkare är avsedda att användas för påvisande av antikroppar mot SARS-CoV-2.

Studien omfattar undersökning av prestanda med avseende på av Folkhälsomyndigheten valda parametrar och rekommenderad prestanda [2] med avseende på IgG. En panel av serumprover, utvalda för att ge en spridning med avseende på sjukdomsgrad, geografisk hemvist i Sverige, ålder och kön, användes vid utvärderingen.

Studien omfattas av kvalitetsledningssystemet och förfarande beskrivet i 20REP367 [3]. Före studiestart togs ett studieprotokoll [4] fram där studieupplägget beskrivs i detalj.

## 2. Testmaterial

Med "testmaterial" avses de IVD-snabbtester som har undersökts med avseende på prestanda. I Tabell 1 summeras informationen om testmaterialet.

Tabell 1 Information om testmaterialet

Produktnamn	SARS-CoV-2 IgG/IgM One Step Rapid Test
Tillverkare	Zhuhai Encode Medical Engineering Co
Distributör	AH Diagnostics AB
Antikroppsklasser testmaterialet avser att påvisa	IgG samt IgM
Batch/ lotnummer	2004281
Utgångsdatum	2022-04-27
Rekommenderade förvaringsbetingelser	Rumstemperatur, 2 – 30°C
RISE internt provnummer	20S1282
Ankomstdatum till laboratoriet	2020-12-18
Notering av eventuella skador på emballage eller testmaterial vid ankomst	-
Användarinstruktion Dokumentnummer/ versionsnummer	"Cat: RCD-422, Version: 09, Effective date: 2020-04"
Produktinformation Dokumentnummer/ versionsnummer	Se ovan
Övrig relevant dokumentation som bifogats testmaterialet	-

### 3. Experiment

#### 3.1. Kontrollmaterial/ serumpanel

Med "kontrollmaterial" avses serumprover som ska användas vid studien.

Etiskt tillstånd [5] för etablering av kontrollserumpanel för att mäta tillförlitligheten hos nya antikroppstester avseende genomgången covid-19 infektion beviljades av Etikprövningsmyndigheten 2020-08-21. Serumproverna samlades in under hösten 2020 från donatorer i Sverige enligt kravspecifikation från Folkhälsomyndigheten vad gäller spridning av ålder, kön, geografisk hemvist och sjukdomsgrad och i enlighet med det etiska tillståndet. Serumproverna förvaras i biobank nr 987 på RISE AB. Serumpanelen består av prover som bekräftats positiva, respektive negativa för SARS-CoV-2-specifika antikroppar, med en laboratoriebaserad referensmetod [3.1.1]. En summering av serumpanelen visas i Tabell 2.

Tabell 2 Summering av kontrollmaterial som har använts vid undersökningen

Kontrollmaterial	Beskrivning	Antal
Positiva prover	<p>Serum från individer som bekräftats positiva med PCR-test för SARS-CoV-2, prover tagna &gt;21 dagar efter symptomdebut.</p> <p>Proverna har bekräftats positiva för SARS-CoV-2-specifika antikroppar med en laboratoriebaserad referensmetod [1].</p> <p>Proverna omfattar en blandad fördelning av ålder, kön och grad av symptom vid SARS-CoV-2 infektion och med geografisk spridning över Sverige.</p> <p>De positiva proverna används för att utvärdera testets känslighet.</p>	100
Negativa prover	<p>Serum från individer utan genomgången SARS-CoV-2.</p> <p>Proverna har bekräftats negativa för SARS-CoV-2-specifika antikroppar med en laboratoriebaserad referensmetod [1].</p> <p>Proverna omfattar en blandad fördelning av ålder och kön och med geografisk spridning över Sverige.</p> <p>De negativa proverna används för att utvärdera testets specificitet.</p>	200

##### 3.1.1. Verifiering av kontrollmaterial

Serumproverna har verifierats med avseende på antikroppar (positiva respektive negativa för SARS-CoV-2-specifika antikroppar) med en laboratoriebaserad referensmetod [1]. Den använda referensmetoden samt laboratoriet har godkänts av Folkhälsomyndigheten.

De resultat (positiv/ negativ) som erhållits för serumproverna med referensmetoden definieras i den här studien som "sant" resultat. De testresultat (positiv/ negativ) som erhålls för serumprover med snabbtesterna jämförs med de testresultat (positiv/ negativ) som erhållits vid analys med referensmetoden och rapporteras som "sant positiv", "falskt positiv", "sant negativ" resp. "falskt negativ" men det ska noteras att detta avser överensstämmelse med de resultat som erhållits med referensmetoden.

## 3.2. Avläsning och tolkning av testresultat

Snabbtesterna har utvärderats enligt tillverkarens användarinstruktion. Avläsning av testresultat har gjorts av två oberoende laboranter.

Avläsning av positivt/ negativt testresultat har endast gjorts för de snabbtester som uppfyllde användarinstruktionens krav för avläsning. I de fall krav för avläsning inte uppfylldes för båda laboranterna analyserades ett extra testmaterial med samma serumprov.

### 3.2.1. Tolkning av testresultat

Bedömning av testresultat har gjorts enligt anvisning i Tabell 4. "Ej bedömbart" avser svårbedömda testresultat där positivt/negativt resultat inte med säkerhet har kunnat anges, t.ex. svagt band.

## 3.3. Beräkningar

Resultaten från avläsningarna jämfördes med de testresultat som erhöles för serumproverna med referensmetoden (sektion 3.1.1) och användes för att klassa proverna i sant positiva (SP), sant negativa (SN), falskt positiva (FP) och falskt negativa (FN). Känslighet och specificitet beräknades enligt följande formler:

$$\text{Känslighet} = \frac{SP}{SP + FN}$$

$$\text{Specificitet} = \frac{SN}{SN + FP}$$

För beräkning av konfidensintervall (95 %) för känslighet och specificitet har Wilson score-metoden enligt anvisningar i Folkhälsomyndighetens prestandakrav [2] använts.

Positivt prediktionsvärde (PPV) har beräknats för skattade prevalenser 5 %, 10 %, 14 % och 17 % enligt formeln:

$$PPV = \frac{\text{känslighet} \times \text{prevalens}}{\text{känslighet} \times \text{prevalens} + (1 - \text{specificitet}) \times (1 - \text{prevalens})}$$

## 4. Resultat

I Tabell 3 redovisas antal testmaterial som har ingått i undersökningen, samt hur många som uppfyllde/ej uppfyllde användarinstruktionens krav för avläsning av testresultat.

*Tabell 3 Testmaterial som har ingått i undersökningen*

Testmaterial	Antal
Totalt antal undersökta testmaterial	320
Antal testmaterial som ej uppfyller användarinstruktionens krav för avläsning	0
Antal testmaterial som uppfyller användarinstruktionens krav för avläsning (bedömning av testresultat för dessa redovisas i Tabell 4)	320
Antal testmaterial med resultat som klassas som ogiltigt (ej bedömbart) och därmed exkluderas från beräkningar (fall nr 3 och 6 i Tabell 4)	23
Antal testmaterial med resultat (positiv/negativ) som klassas som giltigt och därmed inkluderas i beräkningar (fall nr 1, 2, 4 och 5 i Tabell 4)	297

En summering av testresultat för testmaterial som uppfyller användarinstruktionens krav för avläsning visas i Tabell 4.

*Tabell 4 Testresultat för testmaterial som uppfyller användarinstruktionens krav för avläsning*

Fall	Laborant	Avläsning	Bedömning	Kommentar	Antal
1	Laborant 1	Positiv	Positivt	Resultatet klassas som positivt och giltigt och inkluderas i beräkningar	96
	Laborant 2	Positiv			
2	Laborant 1	Negativ	Negativ	Resultatet klassas som negativt och giltigt och inkluderas i beräkningar	201
	Laborant 2	Negativ			
3	Laborant 1	Positiv	Ej bedömbart	Resultat klassas som "ej bedömbart" och ogiltigt, d.v.s. något resultat har inte inkluderats i beräkningarna. Ett nytt testkit har analyserats med samma serumprov	23
	Laborant 2	Negativ			
4	Laborant 1	Ej bedömbart	Positiv	Resultatet klassas som positivt och giltigt och inkluderas i beräkningar	0
	Laborant 2	Positiv			
5	Laborant 1	Ej bedömbart	Negativ	Resultatet klassas som negativt och giltigt och inkluderas i beräkningarna	0
	Laborant 2	Negativ			
6	Laborant 1	Ej bedömbart	Ej bedömbart	Resultat klassas som "ej bedömbart" och ogiltigt, d.v.s. något resultat har inte inkluderats i beräkningarna.	0
	Laborant 2	Ej bedömbart			

				Ett nytt testkit har analyserats med samma serumprov	
--	--	--	--	--	--

Totalt 297 giltiga resultat erhöles och de användes för att beräkna testmaterialets känslighet (Tabell 5) och specificitet (Tabell 6). Positivt prediktionsvärde beräknades för prevalenserna 5, 10, 14 och 17 % (Tabell 7).

*Tabell 5 Resultat känslighet*

Kategori kontrollmaterial	Antal testmaterial	Antal positiva resultat (sant positiva, SP)	Antal negativa resultat (falskt negativa, FN)	Beräknad känslighet (95 % konfidensintervall)
Positiva prover	100	81	19	81,0 % (72,2 % - 87,5 %)

*Tabell 6 Resultat specificitet*

Kategori kontrollmaterial	Antal testmaterial	Antal positiva resultat (falskt positiva, FP)	Antal negativa resultat (sant negativa, SN)	Beräknad specificitet (95 % konfidensintervall)
Negativa prover	197	15	182	92,4 % (87,8 % - 95,3 %)

*Tabell 7 Positivt prediktionsvärde vid prevalens 5, 10, 14 och 17 %*

Prevalens (%)	Beräknat positivt prediktionsvärde (%)
17	68,6
14	63,4
10	54,2
5	35,9



Slutligen gjordes en bedömning mot Folkhälsomyndighetens uppsatta prestandakrav [2], vilket summeras i Tabell 8.

Tabell 8 Redovisning av hur snabbtestet uppfyller rekommenderade prestandakrav vid skattad prevalens

Prevalens (%)	FoHM rekommenderat krav på känslighet <sup>1</sup> (%)	Krav uppfylls (Ja/Nej)	FoHM rekommenderat krav på specificitet <sup>1</sup> (%)	Krav uppfylls	FoHM rekommenderat krav på positivt prediktionsvärde (%)	Krav uppfylls (Ja/Nej)
> 17	≥ 90,0 (95 % konfidensintervall: 82,6 - 94,5)	Nej	≥ 98,0 (95 % konfidensintervall: 95,0 - 99,2)	Nej	> 90,2	Nej
14- 17	≥ 90,0 (95 % konfidensintervall: 82,6 - 94,5)	Nej	≥ 98,5 (95 % konfidensintervall: 95,7 - 99,5)	Nej	> 90,7	Nej
10 - 14	≥ 90,0 (95 % konfidensintervall: 82,6 - 94,5)	Nej	≥ 99,0 (95 % konfidensintervall: 96,4 - 99,7)	Nej	> 90,9	Nej
5 - 10	≥ 90,0 (95 % konfidensintervall: 82,6 - 94,5)	Nej	≥ 99,5 (95 % konfidensintervall: 97,2 - 99,9)	Nej	> 90,5	Nej

## 5. Avvikelser

Nr	Beskrivning
1	

## 6. Slutsatser

Känsligheten, specificiteten samt det positiva prediktionsvärdet var för lågt för det undersökta testmaterialet Encode Medical Engineering och uppfyller därmed inte av Folkhälsomyndighetens rekommenderade prestandakrav för IVD-snabbtester för påvisande av antikroppar mot SARS-CoV-2.

## 7. Definitioner/ förkortningar

Term	Beskrivning
Blodserum/serum	Gulaktig blodvätska som är kvar när blod koagulerat och dess blodkroppar och koagulationsproteiner avlägsnats, t ex genom centrifugering. Serum innehåller proteiner, bland annat antikroppar

<sup>1</sup> Beräknat på en panel med 100 positiva och 200 negativa serumprover. Konfidensintervall beräknat med Wilson score-metoden.

---

ECM	Enterprise Content Management IT-verktyg för elektronisk hantering av dokument och data.
FoHM	Folkhälsomyndigheten
IVD	In Vitro Diagnostik
Kontrollmaterial	Humana blodprodukter som används vid undersökning av prestanda för testmaterial
Känslighet	Sensitivitet. Frekvens av positivt utfall inom populationen med den sjukdom som metoden/analysen är avsedd att diagnostisera: $Känslighet = SP / (SP + FN)$ där SP= antal sant positiva och FN= antal falskt negativa
PCR	Polymerase Chain Reaction Analysteknik som kan användas för att diagnostisera förekomst av SARS-CoV-2 under pågående covid-19-infektion
PPV	Positivt prediktivt värde. Andelen positiva testresultat som är sant positiva.
Prevalens	Mått som anger andelen individer i en population som har eller har haft en sjukdom eller ett tillstånd. I det här dokumentet avses antikroppar efter genomgången covid-19-infektion
Snabbtester	Patientnära testning. Analystid: <15 min
Specificitet	Frekvens av negativt utfall inom normalpopulationen (som ej har den sjukdom som metoden/analysen är avsedd att diagnostisera): $Specificitet = SN / (SN + FP)$ där SN=antal sant negativa och FP=antal falskt positiva
Testmaterial	De produkter vars prestanda ska undersökas. I dokumentet avses IVD-snabbtester

---

## 8. Referenser

1. 20REP643; Ramdokument för SciLifeLabs metod "Reference method for measuring presence of SARS-CoV-2 specific IgG in a domestic serum-panel"
2. Vägledning för antikroppspåvisning, Version 4, 2020-09-03 (Folkhälsomyndigheten)
3. 20REP367; Kvalitetsledningssystem och förfarande vid utvärdering av tester avsedda för påvisning av antikroppar mot SARS-CoV-2
4. 21REP070; Studieprotokoll, undersökning av prestanda för IVD-snabbtest Encode Medical Engineering.
5. Etiskt tillstånd från Etikprövningsmyndigheten, diarienummer 2020-03584. Projekttitel: Etablering av nationell kontrollserumpanel för att mäta tillförlitligheten hos nya antikroppstester avseende genomgången covid-19 infektion.
6. 21REP071; Beräkningar Encode Medical Engineering (Labjournal för utvärdering av testmaterial 20S1282).

## 9. Revisionshistorik

Datum	Revision	Version	Utfärdare
2020-	Nytt dokument	1.0	