

REPORTE DE ESTADO DEL PROYECTO

07/01/2021 - 12/31/2021

SECCIÓN 1: SÍNTESIS DEL PROYECTO

Operation number: AR-T1247

Número de suboperación: ATN/ME-17968-AR

Nombre del proyecto: Diagnostic Test SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses

Propósito:

País administrador:	País beneficiario:	Grupo	Subgrupo
ARGENTINA	Argentina	A	

Agencia ejecutora: ZEV Biotech

Lider de equipo: MARIELS

Imagen del puntaje:

Puntaje total: 1.04

Ciclo del Proyecto:

Fecha de Reporte: 2022-01-04

Fecha de aprobación: 2020-04-27

Fecha de firma: 2020-05-22

Primera fecha de desembolso: 2020-07-02

Plazo de ejecución original:

Plazo de ejecución actual:

Plazo original de último desembolso: 2021-11-22

Plazo actual de último desembolso: 2023-05-22

SECCIÓN 2: DESEMPEÑO

Resumen del desempeño del proyecto desde el inicio

ZEV Biotech es una start-up joven creada en octubre de 2017, es decir con 2 años de historia antes de la pandemia provocada por SARS-CoV-2 a nivel mundial. Antes de dicha pandemia, ZEV Biotech había desarrollado una plataforma genómica denominada IRIS y el primer kit (test de Trombophilia Hereditaria) basado en dicha plataforma, el cual corresponde al área de enfermedades genéticas. Al momento de la pandemia, ZEV Biotech estaba trabajando en los ensayos de validación y preparación de la documentación para la aprobación del kit de Trombophilia ante ANMAT para su comercialización como kit IVD (kit de diagnóstico in-vitro aplicado en humanos). El advenimiento de la pandemia obligó a ZEV Biotech a frenar los ensayos de validación de TH, pero dicha pandemia y el apoyo del BID Lab ha ofrecido una enorme posibilidad a ZEV Biotech de: i) aplicar los conocimientos a nivel de desarrollo, validación y aprobación regulatoria de kits de diagnóstico molecular; ii) desarrollar un kit empleando otra tecnología para detectar SARS-CoV-2 (primera solución); iii) crecer y madurar en todos sus departamentos y en sus RRHH; y iv) aplicar nuestra plataforma genómica para el desarrollo de un kit en el área de microbiología (segunda solución). **SOLUCIÓN 1 - HITO M1** Se completó al 100% el hito M1, gracias a que se concretó el desarrollo, validación, aprobación ante ANMAT y comercialización del primer kit basado en Real Time PCR de fabricación nacional denominado CoronARdx. La fabricación para la comercialización consistió en un lote para cubrir una necesidad puntual del estado nacional argentino hasta que la oferta de empresas multinacionales maduro abasteciendo el mercado, lo que nos permitió volver a enfocarnos en nuestro core business, la segunda solución. **SOLUCIÓN 2 - HITO M2** Este hito consiste en el desarrollo y validación de un kit basado en la Plataforma IRIS que estudie al mismo tiempo por muestra un panel completo de virus y bacterias que causan infección respiratoria. En el primer semestre de 2021 hemos logrado desarrollar una versión completa del panel pudiendo detectar al mismo tiempo 15 virus y 3 bacterias igualando a lo actualmente ofrecido por la competencia y pudiendo diferenciarnos gracias a las ventajas competitivas de nuestra tecnología. Este avance significa que hemos cumplimentado la mitad del hito M2, gracias a que se completó la fase de desarrollo de la solución número 2. Además, hemos logrado la aprobación del comité de ética del Hospital Italiano de Buenos Aires para la realización de los ensayos de validación del kit en dicho hospital, quienes nos facilitarán las muestras correspondientes.

Comentarios del líder de Equipo de Supervisión

el proyecto avanza satisfactoriamente, con tiempos un poco mas extensos que los previstos originalmente por el propio proceso de realizacion de ensayos de validacion.

Resumen del desempeño del proyecto en los últimos 6 meses

En el segundo semestre de 2021 los avances realizados en la SOLUCIÓN 2 (Hito M2) estuvieron dirigidos a dos verticales. 1. El primer vertical corresponde específicamente a los avances realizados sobre el kit panel respiratorio propiamente dicho. El menester recordar que el objetivo final del Hito M2 (presentación ante la ANMAT del dossier del kit Panel Respiratorio basado en la Plataforma IRIS) presenta a su vez las siguientes etapas: (a) Puesta a punto inicial de la tecnología, consistente en el desarrollo propiamente dicho del kit; (b) Ensayos de correlación, donde el kit desarrollado se pone a prueba ante una cohorte pequeña de muestras humanas, permitiendo la realización de una prueba de campo. En esta instancia se utilizan kits fabricados in-house. El objetivo de esta etapa es verificar la funcionalidad del kit desarrollado utilizando muestras diferentes a las empleadas en la etapa anterior, permitiendo definir la fórmula final del kit. Los resultados obtenidos en esta etapa también pueden ser incluidos dentro del dossier a presentar ante la ANMAT; y (c) Ensayos de Validación: se realizan todos los ensayos necesarios para definir los

parámetros del kit (como sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, robustez, etc.) bajo el amparo de una investigación clínica aprobada por un comité de ética. Los kits utilizados para la validación deben estar fabricados bajo normas de buenas prácticas de fabricación (GMP) en una planta habilitada por ANMAT. 1.1. Durante el segundo semestre hemos finalizado la puesta a punto del mismo y realizado un ensayo de correlación mediante un ensayo comparativo para 100 muestras humanas para el virus SARS-CoV-2 entre el kit panel respiratorio (segunda solución) y un kit IVD basado en la tecnología Real Time PCR disponible en el Hospital Italiano de Buenos Aires. En el ensayo obtuvimos un 98% de sensibilidad y 100% de especificidad. Adjuntamos el informe completo del ensayo de correlación en la nota número 18. 1.2. En paralelo, comenzamos a preparar toda la documentación para llevar adelante la validación ante ANMAT y el dossier (batch record de producción, manuales, análisis de riesgo, entre otros) del kit panel respiratorio, con el objetivo de obtener la aprobación como kit IVD (objetivo a cumplir en el transcurso del 2022). 2. El segundo vertical corresponde al posicionamiento ante el sistema de salud y clientes de la marca ZEV y de la Plataforma IRIS antes de introducir el panel respiratorio en el mercado, teniendo en cuenta que la empresa y la tecnología desarrollada no son conocidas en el mercado. 2.1. El 15 de diciembre la ANMAT aprobó el kit de Trombophilia Hereditaria basado en la Plataforma IRIS para su registro como producto médico IVD. Este kit es de menor complejidad que el del panel respiratorio, siendo en consecuencia ideal para que ANMAT conozca la Plataforma IRIS (kit de reactivos y Software IRIS en conjunto), siendo un paso estratégico previo a la presentación del kit panel respiratorio ante ANMAT. 2.2. En Julio de este año se ha constituido un nuevo laboratorio de biología molecular que ofrecerá únicamente nuestra tecnología mediante una alianza estratégica con la Cámara de Instituciones de Diagnóstico Médico (CADIME) y su Fundación de Desarrollo Productivo y Tecnológico (DPT). CADIME posee una red federal de laboratorios, dado que nuclea a unos 3.500 laboratorios de análisis clínicos (LAC) a lo largo de Argentina. El nuevo laboratorio de biología molecular permitirá entrenar y capacitar a los actores del sistema de salud en el uso de la Plataforma IRIS, y además ofrecer el servicio de diagnóstico para que los LACs puedan derivar muestras para ser analizadas con la Plataforma IRIS. El objetivo central de la alianza es lograr la federalización del diagnóstico molecular a lo largo del país. En las páginas <https://fundaciondpt.com.ar/> y <https://cadime.com.ar/beneficios/diagnostico-molecular/> podrán encontrar toda la información con referencia a dicha alianza y lanzamiento del laboratorio. Este laboratorio constituye un show-room de nuestra tecnología. Una ventaja adicional, es que este funciona como un laboratorio de ZEV Technology, y por eso podemos ofrecer para su prueba otros kits desarrollados de manera in-house. Esto nos permitirá probar y validar los kits antes de que salgan al mercado para su comercialización, inclusive el kit panel respiratorio. 2.3. Hemos realizado un video (<https://youtu.be/d61mJ8Y40NQ>) donde mostramos el procedimiento completo para utilizar el kit panel respiratorio basado en la plataforma IRIS. Esto nos permitirá una mayor difusión de la empresa, de la plataforma IRIS y del panel respiratorio.

Comentarios del líder de Equipo de Supervisión

durante el semestre, el proyecto avanzó satisfactoriamente, con tiempos un poco mas extensos que los previstos originalmente por el propio proceso de realizacion de ensayos de validacion.

SECCIÓN 3: INDICADORES E HITOS

C1 : Etapa de definición		Peso 40%		Calificación Satisfactory	
	Indicadores	Línea Base	Planeado	Logrado	Estado
I1	Solución para diagnóstico SARS-CoV-2: Diseñar los primers y sondas y gestionar la compra de insumos	0	1 (2020-06-22)	1 (2020-04-30)	Finished
I2	Solución para multidiagnóstico infecciones respiratorias: Diseñar los primers, oligo y sondas según la plataforma IRIS y gestionar la compra de los insumos	0	1 (2020-09-22)	1 (2021-09-20)	Finished
C2 : Etapa de implementación		Peso 40%		Calificación Satisfactory	
	Indicadores	Línea Base	Planeado	Logrado	Estado
I1	Solución para diagnostico SARS-CoV-2: Desarrollado, validación, producción de tres lotes pilotos para validación y presentado para aprobacion ante ANMAT. 18 kits para analizar 1620 muestras en total de tres lotes piloto de fabricación	0	1 (2020-08-22)	1 (2020-07-07)	Finished
I2	Solución kit multidiagnóstico infecciones respiratorias: Desarrollado, validación, producción de tres lotes pilotos para validación y presentado para aprobación ante ANMAT. 30 kits para analizar 1350 muestras en total de tres lotes piloto de fabricación	0	1 (2020-11-22)	0 (2022-01-21)	Delayed
C3 : Etapa de evaluación y difusión		Peso 20%		Calificación High Satisfactory	
	Indicadores	Línea Base	Planeado	Logrado	Estado
I1		0	1 (2021-01-22)		In progress

I2	Buenas prácticas y lecciones aprendidas del proceso de articulación público-ecosistema innovador	0	0 (2021-03-22)			In progress
I3		0	1 (2021-08-22)			In progress
	Hitos	Valor Planeado	Valor Logrado	Fecha Vencimiento	Fecha Lograda	Estado
	Condiciones previas	1	1	2020-11-22	2020-06-27	Achieved
	Presentación del dossier del test basado en Real Time PCR ante ANMAT	1	1	2020-09-21	2020-07-01	Achieved
	Presentación del dossier del test basado en Plataforma IRIS ante ANMAT	1	0	2021-06-15		Overdue
	Estudio caso ZEV iniciado	1	0	2021-12-18		Overdue
	Estudio sobre caso ZEV finalizado	1	0	2022-01-20		Overdue

Factores críticos que han afectado el desempeño

- Diseño del proyecto/Componentes

Otros. ¿Cuáles?

Design of project/Components Por diferentes motivos se tuvo que re-ajustar el kit hasta obtener la versión final a mediados de septiembre de 2021. Esta última versión fue la que se utilizó para el ensayo de correlación. A continuación se describen los diferentes motivos que afectaron el diseño del kit. 1) Ajuste de la Cantidad de Microorganismos a analizar Durante el desarrollo de nuestro kit, la empresa Seegene salió a ofrecer un kit para analizar 4 virus en simultáneo y la empresa Roche lanzó la posibilidad de estudiar varios virus a la vez. Estos kits están basados en la tecnología de Real Time PCR, correspondiente al grupo de plataforma tipo low-throughput, por lo que tiene la desventaja de forzar una tecnología para el estudio de varios virus que causan infección respiratoria. En el caso de Seegene se limitaron a estudiar 4 virus, mientras que Roche permite analizar el panel completo, pero requiere realizar 5 análisis al mismo tiempo, lo que impacta en el costo y complejidad operativa para el laboratorio. Al momento de decidir la cantidad de microorganismos a incluir en nuestro kit, existe una relación inversa entre el tiempo que se demora y los recursos a emplear desde el desarrollo hasta la aprobación del kit como IVD, en contraposición a la cantidad de microorganismos analizados por el kit. A mayor cantidad de microorganismos se tomará más tiempo y recursos en el desarrollo y la validación y además la aprobación regulatoria será más compleja y de mayor duración. La idea original plasmada en el Plan del Proyecto era en primera instancia desarrollar una versión más reducida del kit, que incluyera los virus y bacterias que causan infección respiratoria alta más frecuentes. Sin embargo, frente a la oferta de los kits de las empresas Seegene y Roche, es que decidimos desarrollar el panel completo, diseño que nos permite mantener la ventaja competitiva de nuestro kit basado en la Plataforma IRIS (una plataforma del tipo medium-throughput). Actualmente el panel desarrollado permite analizar 15 virus y 3 bacterias, un producto similar al kit BioFire FilmArray ofrecido por bioMérieux. 2) Agregado de la detección de un gen Humano como control interno de muestra Dentro del kit desarrollado incluimos el análisis de un ARN mensajero de un gen humano, lo que se conoce como housekeeping y constituye dicho control interno. La detección del housekeeping permite evaluar la calidad de la muestra, dado que en el caso de que el hisopado nasofaríngeo y/o la purificación del ADN/ARN sea de mala calidad, el control dará un resultado erróneo. El housekeeping cobra relevancia especialmente para los casos donde el test reporta un resultado negativo, porque permite discernir entre una muestra inadecuada versus un resultado negativo en la detección de los virus y bacterias incluidas en el kit (por ejemplo la infección podría estar causada por una nueva cepa). 3) Nuevas Variantes de SARS-CoV-2 Desde la aparición del SARS-CoV-2 y de los primeros kits de diagnóstico molecular, han aparecido diferentes cepas del virus, como por ejemplo la Delta, Manos, Hindú, Omicron, etc. Es por este motivo que hemos decidido incluir 4 marcadores para la detección de SARS-CoV-2 en nuestro kit, a saber: gen E, gen N, gen orf1b y orf1ab. La versión del panel respiratorio con 4 marcadores es la que se probó en el ensayo de correlación. 4) Ajuste del kit desarrollado para el kit Inactiv AR La muestra de partida (hisopado nasofaríngeo, por ejemplo) para este tipo de test tiene la complejidad de ser infectiva (patogénica), por lo cual se requiere un sistema de bioseguridad tipo 2 en el laboratorio para su procesamiento. Por otro lado, el ARN purificado es lábil y se degrada rápidamente, por lo que se debe trasladar y conservar a una temperatura menor a -20°C. Estos dos factores complejizan la manipulación y envío de muestras a analizar al laboratorio de CADIME, y por ende el accionar de la red federal para el kit panel respiratorio. Estos dos factores, que obstaculizan la implementación del kit panel respiratorio en la red, estarían resueltos gracias al desarrollo por parte de investigadores del CONICET de un nuevo kit para procesar el hisopado nasofaríngeo y purificar el ARN/ADN. Este kit, llamado Inactiv AR, está aprobado por ANMAT y presenta las enormes ventajas de: i) tratar la muestra haciéndola no infectiva (no patogénica), permitiendo su procesamiento en cualquier laboratorio, y ii) estabilizar el ARN por 7 días a temperatura ambiente. Estas ventajas simplifican el procesamiento de la muestra y el traslado por correo simple sin refrigeración del ARN/ADN purificado, siendo esto clave para la implementación del kit panel respiratorio en la red federal. Tuvimos acceso al kit InactivAr durante su puesta a punto, lo que permitió re-ajustar nuestro panel respiratorio a dicho kit.

SECCIÓN 4: RIESGOS

Área de Impacto	Severidad	Prob.	Fecha	Responsable	Acción de mitigación
Recursos Humanos	Etapa de definición	(3) Medium	Very Low 20%	2021-01-27	Project Assistant
					El equipo hoy esta conformado por 6 personas en total. Hemos ampliado e invertido en recursos humanos , trabajando con sesiones de coaching organizacional, liderando nuestros proyectos y focalizando el trabajo en equipo para poder dar mejores resultados.
					Se estudio y estudia a diario lo necesario para estar atentos a posibles cambios. La flexibilidad y

TECNOLOGIA	Etapas de definición	(3) Medium	Medium 60%	2021-01-27	Project Coordinator	adaptacion a los tan dinamicos cambios existentes es la clave del exito en este punto. Siendo mas profesionales en el equipo , hoy estamos mas preparados para acudir a cualquiera de estas situaciones.
------------	----------------------	------------	------------	------------	---------------------	--

NUMERO TOTAL DE RIESGOS: 2

IN EFFECT RISKS: 2

RIESGOS NO VIGENTES: 0

RIESGOS MITIGADOS: 0

SECCIÓN 5: SOSTENIBILIDAD

Indique la probabilidad de sostenibilidad del proyecto luego de la finalización: HP

Justificación:

la solucion del panel multidagnostico es muy valorada por su efectividad, por lo cual se espera que sea sostenible con un buen plan de comercializacion.

[No se reportaron factores críticos para este periodo]

Acciones relacionadas con la sostenibilidad implementadas en el proyecto

En Agosto del 2021 se ha constituido un nuevo laboratorio de biología molecular que ofrecerá únicamente nuestra tecnología mediante una alianza estratégica con la Cámara de Instituciones de Diagnóstico Médico (CADIME) y su Fundación de Desarrollo Productivo y Tecnológico (DPT). CADIME posee una red federal de laboratorios, dado que nuclea a unos 3.500 laboratorios de análisis clínicos (LAC) a lo largo de Argentina. El nuevo laboratorio de biología molecular permitirá entrenar y capacitar a los actores del sistema de salud en el uso de la Plataforma IRIS, y además ofrecer el servicio de diagnóstico para que los LACs puedan derivar muestras para ser analizadas con la Plataforma IRIS. El objetivo central de la alianza es lograr la federalización del diagnóstico molecular a lo largo del país. En las páginas <https://fundaciondpt.com.ar/> y <https://cadime.com.ar/beneficios/diagnostico-molecular/> podrán encontrar toda la información con referencia a dicha alianza y lanzamiento del laboratorio. Este laboratorio constituye un show-room de nuestra tecnología. Una ventaja adicional, es que este funciona como un laboratorio de ZEV Technology, y por eso podemos ofrecer para su prueba otros kits desarrollados de manera in-house. Esto nos permitirá probar y validar los kits antes de que salgan al mercado para su comercialización, inclusive el kit panel respiratorio. Para el entrenamiento y capacitación con la Plataforma IRIS se diseñó un curso con dos módulos, el primer módulo es introductorio en técnicas básicas de biología molecular y el segundo está dirigido directamente al uso de la plataforma IRIS. Cada módulo consta de una parte práctica y una teórica (clase grabada que se baja de la página de CADIME). El objetivo del segundo módulo es que los participantes utilicen la Plataforma IRIS para diagnosticar 15 muestras con el kit de Trombophilia Hereditaria, es decir en el transcurso del día aprende sobre el uso de la plataforma y aplican los conocimientos para realizar el diagnóstico de las 15 muestras. La experiencia fue excelente, ya que en todas las clases los participantes pudieron utilizar la plataforma con éxito aun cuando en ese mismo día habían aprendido como utilizarla, lo que demuestra la enorme robustez de la plataforma desarrollada. A diciembre de 2021 hemos capacitado y entrenado a 56 participantes del área de la salud, la mayoría dueños o directores técnicos de los LACs tanto de CABA, conurbano como del interior (Olavarría por ejemplo). Se han registrado las participaciones y resultados con encuestas y testimoniales. Otra acción importante es la realización de un video (<https://youtu.be/d61mJ8Y40NQ>) donde se explica el procedimiento completo para utilizar el kit panel respiratorio basado en la plataforma IRIS. Esto nos permitirá una mayor difusión de la empresa, de la plataforma IRIS y del panel respiratorio. Por otro lado, hemos firmado un acuerdo con la ONG “Trombophilia y Trombosis de Argentina” para lograr la difusión de nuestra tecnología y kits entre su red de seguidores y pacientes.

SECCIÓN 6: LECCIONES PRÁCTICAS

	Relacionado a	Author	Fecha
en proyectos vinculados con Salud, las validaciones clinicas o desarrollos pueden llevar mas tiempo que el programado, por lo cual hay que tenerlo en cuenta al momento del diseño.	Design	Mariel Sabra	2022-02-25