

## FilmArray® Respiratory Panel 2 *plus* (RP2*plus*)

IVD CE<sub>0086</sub>



<b>Instrucțiuni de utilizare</b>	<a href="https://www.online-ifu.com/IT10095">https://www.online-ifu.com/IT10095</a>
<b>Ghid rapid de utilizare</b>	<a href="https://www.online-ifu.com/IT10099">https://www.online-ifu.com/IT10099</a>
<b>Fișa cu date de securitate (FDS)</b>	<a href="https://www.online-ifu.com/IT10084">https://www.online-ifu.com/IT10084</a>

<b>Informații privind Departamentul de asistență pentru clienți și suport tehnic</b>	Telefon: +1-800-735-6544
	E-mail: <a href="mailto:support@BioFireDX.com">support@BioFireDX.com</a> Site: <a href="http://www.biofiredx.com">www.biofiredx.com</a>
<small>*Pentru informații suplimentare despre datele de contact ale Departamentului de asistență clienți și suport tehnic, consultați Anexa B.</small>	Sau contactați reprezentantul de vânzări local bioMérieux sau un distribuitor autorizat.

## DESTINAȚIA DE UTILIZARE

FilmArray Respiratory Panel 2 *plus* (RP2*plus*) este un test de amplificare a acidului nucleic multiplexat destinat utilizării cu sistemele FilmArray® 2.0 sau FilmArray® Torch pentru detectarea calitativă și identificarea simultană a numeroși acizi nucleici virali și bacterieni respiratorii în exsudatele nazofaringiene (NPS) recoltate de la subiecți suspecți de infecții ale aparatului respirator. FilmArray RP2*plus* permite identificarea următoarelor tipuri și sub-tipuri de organisme:

- Adenovirus
- Coronavirus 229E
- Coronavirus HKU1
- Coronavirus NL63
- Coronavirus OC43
- Metapneumovirusul uman
- Rinovirusul/Enterovirusul uman
- Influenza A, inclusiv sub-tipurile H1, H1-2009 și H3
- Influenza B
- Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)
- Virusul paragripal 1
- Virusul paragripal 2
- Virusul paragripal 3
- Virusul paragripal 4
- Virusul sincițial respirator (RSV)
- *Bordetella parapertussis* (IS1001)
- *Bordetella pertussis* (*ptxP*)
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Dacă se utilizează în combinație cu alte informații clinice și epidemiologice, detectarea și identificarea unor acizi nucleici virali și bacterieni specifici în rândul persoanelor care prezintă semne și/sau simptome de infecții respiratorii facilitează diagnosticarea infecției respiratorii. Rezultatele acestui test nu trebuie utilizate ca bază unică de diagnosticare, tratament sau pentru alte decizii legate de managementul pacientului. Rezultatele negative în diagnosticarea unei afecțiuni respiratorii se pot datora unei infecții cu patogeni nedetectați prin intermediul acestui test sau unor infecții ale aparatului respirator inferior care este posibil să nu fie detectate prin intermediul unui eșantion de exsudat nazofaringian. Rezultatele pozitive nu elimină complet infecția concomitentă cu alte organisme: este posibil ca agentul (agenții) detectat (detectați) cu FilmArray RP2*plus* să nu fie cauza exclusivă a afecțiunii. Pot fi necesare teste suplimentare de laborator (de ex., culturi bacteriene și virale, imunofluorescență și radiografie) la evaluarea unui pacient cu posibilă infecție a aparatului respirator.

Din cauza similarității genetice între Rinovirusul uman și Enterovirus, FilmArray RP2*plus* nu le poate diferenția în mod viabil. Dacă această diferențiere este necesară, un rezultat pozitiv de prezență a Rinovirusului/Enterovirusului cu FilmArray RP2*plus* trebuie verificat printr-o metodă alternativă (de ex., cultură celulară sau analiza secvențelor).

Rezultatele pozitive pentru MERS-CoV trebuie raportate autorităților de sănătate naționale sau locale. În aceste cazuri nu se recomandă cultura virală decât dacă este disponibilă o unitate BSL 3 care să primească și să efectueze culturi ale eșantioanelor.

Caracteristicile de performanță pentru virusul Influenza A au fost stabilite în momentul în care tipurile predominante de virusuri Influenza în circulație erau A H1-2009, A H1 și A H3. Performanța de detectare a virusului Influenza A poate diferi dacă există alte tulpini de virus Influenza A în circulație sau în cazul apariției unui nou virus de acest tip. Dacă, în conformitate cu criteriile de screening clinice și epidemiologice curente recomandate de către autoritățile publice de sănătate, se suspectează infecția cu un virus Influenza A nou, se recomandă recoltarea unor eșantioane cu măsuri de precauție adecvate pentru controlarea noilor virusi gripali virulenți și transmiterea acestora către autoritățile de sănătate naționale și locale pentru testare. În aceste cazuri nu se recomandă cultura virală decât dacă este disponibilă o unitate BSL 3+ care să primească și să efectueze culturi ale eșantioanelor.

## REZUMATUL ȘI EXPLICAREA TESTULUI

Patogenii respiratori cauzează afecțiuni locale și sistemice acute, cele mai grave cazuri înregistrându-se în rândul copiilor, al vârstnicilor și al pacienților imunocompromiși. Simptomele respiratorii pot include tusea, secreții și congestie nazală, febră, wheezing, cefalee și mialgie. Din cauza similarității bolilor cauzate de diferiți virusi și bacterii, diagnosticarea exclusiv pe baza simptomelor clinice este dificilă. Identificarea posibilibor factori declanșatori oferă date care permit medicului să stabilească tratamentul corespunzător pentru pacient și oferă autorităților publice posibilitatea de a lua măsurile necesare pentru controlarea bolii. FilmArray RP2*plus* este destinat detectării și identificării simultane a virusurilor și bacteriilor respiratorii de mai jos.

### Rezumatul organismelor detectate

**Adenovirusurile (AdV)** sunt un grup format din virusi ADN neîncapsulați, incluzând șapte specii (A–G).<sup>1</sup> Speciile de adenovirus B, C și E cauzează în principal boli respiratorii acute, în timp ce speciile A, D, F și G sunt răspunzătoare pentru o varietate de boli, inclusiv cistita, gastroenterita și conjunctivita.<sup>2</sup> Toate tipurile de adenovirus au fost asociate cu boli umane<sup>3</sup> și pot fi identificate în eșantioanele respiratorii. Epidemiile survin adesea în cadre instituționale, cum ar fi bazele militare de antrenament, grădinițele cu program prelungit și spitalele pediatrie de asistență terțiară, din cauza ratei ridicate de transmisie în rândul subiecților aflați în spații închise.<sup>4–6</sup> Adenovirusurile au o perioadă de incubare extinsă și persistă la suprafață în stare contagioasă.<sup>6</sup>

**Coronavirusurile (CoV)** – Coronavirusurile umane au fost definite ca patogeni respiratori în anii 1960, un număr de șase variante serologice asociate bolii umane fiind caracterizate până în prezent: patru variante comune (**229E**, **OC43**, **HKU1**, **NL63**), Coronavirusul sindromului respirator sever (SARS-CoV; nedetectat de FilmArray RP2plus) și Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (**MERS-CoV**). Acești viruși sunt cel mai adesea asociați infecțiilor aparatului respirator superior, însă au fost detectați și la persoane cu infecții ale aparatului respirator inferior.<sup>7-9</sup> Coronavirusurile comune au fost asociate cu crupul și exacerbarea astmului.<sup>7,10</sup> Infecția apare adesea pe timp de iarnă și se pare că există o periodicitate a epidemiilor pentru anumite tulpini.<sup>8</sup> Infecțiile cu coronavirus (cu excepția SARS-CoV și MERS-CoV) sunt, în general, auto-limitative. În prezent, nu există medicamente cunoscute pentru eliminarea infecției cu coronavirus. **MERS-CoV** a fost descris pentru prima dată în 2012<sup>11</sup> și poate cauza boli respiratorii acute severe. Dintre coronavirusuri, doar infecția cu MERS-CoV cauzează și insuficiență renală acută la mai mult din jumătate dintre pacienți.<sup>12,13</sup> Infecția cu acest virus este fatală în ~25%–76,5% dintre cazuri.<sup>14</sup> Epidemiile de MERS-CoV sunt caracterizate prin transmiterea de la animal la om, urmată de transmiterea de la persoană la persoană.<sup>14</sup> Cele două epidemii majore de MERS-CoV de până acum au fost înregistrate în regiunea Peninsulei Arabice și în Republica Coreea.<sup>15,16</sup>

**Metapneumovirusul uman (hMPV)** face parte din familia *Paramyxoviridae*.<sup>17</sup> HMPV a fost descoperit ca patogen respirator la copii în 2001.<sup>18</sup> Alte studii au confirmat infecțiile cu hMPV la subiecți de toate vârstele.<sup>19</sup> Cele două genotipuri, A și B, pot circula simultan și nu par a diferi din punctul de vedere al severității bolii.<sup>17</sup> HMPV este al doilea factor principal declanșator al bronșiolitei la copiii mici.<sup>17</sup> De asemenea, infecția poate genera numeroase simptome ale aparatului respirator superior și inferior: tuse, rinoree, wheezing, dispnee și febră.<sup>20</sup> Se estimează că HMPV este răspunzător pentru 5%–7% dintre infecțiile aparatului respirator la copii și pentru 3% dintre cele înregistrate în rândul subiecților de toate vârstele.<sup>20</sup> Frecvența sezonieră maximă a hMPV este pe perioada iernii și la începutul primăverii, perioadă care coincide adesea cu frecvența sezonieră maximă a Virusului Sincizial Respirator (RSV).<sup>21</sup>

**Influenza A și B (Virusul gripal A/B)** sunt viruși ARN din familia *Orthomyxoviridae*. Pe parcursul epidemiilor anuale de influență, 5%–20% din populație este afectată de infecțiile aparatului respirator, cu instalarea rapidă a febrei.<sup>22</sup> Tipul predominant de virus influență diferă adesea ca urmare a derivațiilor și mutațiilor antigenice.<sup>23</sup> Influenza A poate fi subtipată cu genele de hemaglutinină (H) și neuraminidază (N); sub-tipurile de influență A **H1N1** și **H3N2** sunt tulpinile cel mai frecvent întâlnite la om. O severitate superioară a bolii și o creștere a mortalității sunt asociate sub-tipului H3N2.<sup>23</sup> Pe parcursul sezonului gripal 2009–2010, influența A (H1N1)pdm09 (**H1-2009**, cunoscută și drept „gripa porcină”) a devenit principalul tip de virus influență în circulație, răspunzător pentru aproximativ 99% dintre infecțiile cu influență raportate și, de atunci, a înlocuit tulpinile de H1N1 anterioare anului 2009 (Tabelul 1).<sup>24</sup> În prezent, sunt disponibile cel puțin patru tipuri de medicamente antivirale pentru tratamentul virusului influență – amantadină, rimantadină, zanamivir și oseltamivir. Eficacitatea specifică tipului și rezistența la medicație sunt afectate de apariția de noi tulpini ale virusului.<sup>25</sup> Complicațiile implicând pneumonia virală sau bacteriană cresc rata mortalității asociată infecțiilor cu virusul influență.<sup>26</sup>

**Tabelul 1. Proporții ale infecțiilor cu sub-tipuri ale virusului Influenza în Statele Unite (conform rapoartelor Centrelor pentru controlul bolilor din SUA)**

Sezonul gripal	Influenza A	% de Influenza A subtipată			Influenza B
		H1	H1-2009	H3	
2016–2017 <sup>a,b</sup>	87,4%	0	2,5	97,5	12,6%
2015–2016 <sup>a</sup>	70,8%	0	80,7	19,3	29,2%
2014–2015	83,5%	0	0,4	99,6	16,5%
2013–2014	87,4%	0	90,3	9,7	12,6%
2012–2013	71%	0	4,0	96,0	29,0%

<sup>a</sup> Sezonul pe parcursul căruia au fost colectate datele clinice prospective descrise în prezentele Instrucțiuni de utilizare.

<sup>b</sup> Rezultatele cumulate până în 6 februarie 2017.

**Virusii paragripali (PIV)** sunt virusi ARN din familia *Paramyxoviridae*. În 1950, virusii paragripali au fost identificați drept patogeni respiratori diferiți de virusii influenza.<sup>27</sup> Virusii paragripali se împart în patru tipuri (1–4). Virusul paragripal 1 cauzează epidemii bienale, toamna, 50% dintre cazurile de crup fiind atribuite acestui virus.<sup>27</sup> Virusul paragripal 2 cauzează epidemii o dată la unul sau doi ani, acestea putând alterna cu circulația virusului paragripal 1.<sup>27</sup> Copiii cu vârsta sub șase ani sunt cu precădere susceptibili la infecția cu virusul paragripal 3, cu epidemii în secțiile de terapie intensivă de neonatologie. PIV3 este asociat cu cea mai mare rată a mortalității și morbidității dintre toate tulpinile<sup>28</sup>, iar epidemiile se declanșează cel mai frecvent primăvara și vara.<sup>27</sup> Infecția cu virusul paragripal 4 afectează toate grupele de vârstă din cauza frecvenței reduse de detecție, periodicitatea infecției nu a fost stabilită.<sup>29,30</sup>

**Virusul sincițial respirator (RSV)** face parte din categoria virusilor ARN din familia *Paramyxoviridae*, asociați metapneumovirusurilor și virusilor paragripali.<sup>31</sup> RSV are două sub-tipuri principale (A și B), a căror prevalență poate varia anual.<sup>32</sup> RSV este cauza cea mai frecventă a bolilor respiratorii la sugari, bronșiolita acută reprezentând principala cauză de spitalizare.<sup>31</sup> RSV este în prezent recunoscută și ca un patogen important la adulți, deși infecțiile în rândul acestora sunt, în general, mai puțin severe și limitate la aparatul respirator superior.<sup>33</sup> Vârful de activitate al RSV corespunde, în general, lunilor ianuarie și februarie.<sup>34</sup>

**Rinovirusurile (HRV) și Enterovirusurile (EV)** sunt virusi asociați ARN din familia *Picornaviridae*.<sup>35</sup> Există mai mult de 100 de serotipuri de rinovirusuri umane conform serologiei proteinei capsidului.<sup>35</sup> Rinovirusul este menționat ca responsabil pentru „răceala comună”, însă poate fi implicat și în inducerea crizelor astmatice și a complicațiilor severe.<sup>35</sup> Enterovirusurile sunt împărțite în patru specii care includ un total de cel puțin 89 de tipuri diferite. Tipurile individuale pot fi asociate cu diferite manifestări clinice, inclusiv boli respiratorii nespecifice la sugari sau adulți.<sup>36</sup> Atât rinovirusurile, cât și enterovirusurile sunt prevalente pe întreg parcursul anului.<sup>37,38</sup>

***Bordetella pertussis***, o bacterie gram-negativă, este agentul cauzator predominant al tusei convulsive sau pertussis, o boală extrem de contagioasă, care poate fi prevenită prin vaccinare, care trebuie raportată organizațiilor publice de sănătate.<sup>39–41</sup> Pertussis apare cel mai frecvent în rândul copiilor, dar și al adolescenților și adulților, iar epidemiile au fost documentate la populațiile complet vaccinate din cauza slăbirii imunității (s-a demonstrat că imunitatea scade la 5–10 ani de la vaccinare).<sup>41,42</sup> Boala pertussis în stadiu incipient (catarală) este nespecifică, iar semnele clasice de pertussis (tusea paroxistică, „convulsie” inspiratorie, tuse cu senzație de vomă, precum și apnee sau cianoză la sugari) nu apar decât la aproximativ două săptămâni de la declanșarea simptomelor inițiale. ***Bordetella parapertussis*** este cunoscută pentru declanșarea unei boli mai ușoare similară cu pertussis.<sup>41</sup> Nu s-a definit un sezon de vârf pentru infecțiile cu *Bordetella*.

***Chlamydia pneumoniae*** (cunoscută anterior drept *Chlamydophila pneumoniae*) este o bacterie obligat intracelulară răspunzătoare pentru infecții respiratorii acute, reprezentând o cauză frecventă a pneumoniei atipice (ambulatorie) și bronșitei comunitare.<sup>43–45</sup> *C. pneumoniae* are o perioadă de incubație de aproximativ trei săptămâni și poate fi transmisă de purtători asimptomatici.<sup>45</sup> Epidemiile apar în școli, cazărmi militare și aziluri.<sup>46</sup> Nu s-a identificat un sezon de vârf pentru infecțiile cu *C. pneumoniae*.

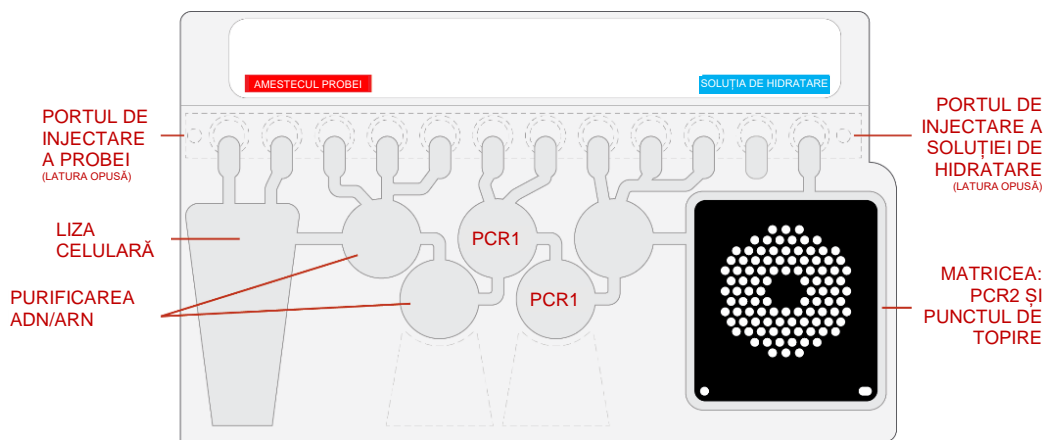
***Mycoplasma pneumoniae*** este un alt agent bacterian al pneumoniei atipice comunitare, frecvent întâlnit în situații epidemice.<sup>47,48</sup> Perioada de incubație pentru infecția cu *M. pneumoniae* este de aproximativ 1–4 săptămâni.<sup>49</sup> Boala respiratorie *M. pneumoniae* nu are un sezon definit de incidență maximă, însă epidemiile au o periodicitate de 3–7 ani.<sup>48</sup>

## PRINCIPIUL PROCEDURII

Punga FilmArray RP2plus este un sistem sigilat de unică folosință pentru depozitarea tuturor reactivilor necesari pentru pregătirea probelor, transcrierea inversă, reacția de polimerizare în lanț (PCR) și pentru detecție, în vederea izolării, amplificării și identificării acidului nucleic din diferiți patogeni respiratori, cu un singur eșantion NPS. După recoltarea probei, utilizatorul injectează soluția de hidratare și proba combinată cu soluția tampon pentru probe în pungă, așează punga într-un dispozitiv FilmArray și inițiază o procedură. În mod normal, întreaga procedură durează aproximativ 45 de minute. Detalii suplimentare sunt disponibile în manualul de utilizare FilmArray corespunzător.

În timpul unei proceduri, sistemul FilmArray®:

- Lizează proba prin agitare (perlare).
- Extrage și purifică acizii nucleici din probă cu ajutorul tehnologiei cu perle magnetice.
- Efectuează PCR ierarhizat în sistem multiplexat, după cum urmează:
  - Efectuează mai întâi transcrierea inversă și o reacție unică, de mare volum, masiv multiplexată (PCR1)
  - Apoi, efectuează mai multe reacții PCR secundare în sistem monoplex (PCR2), pentru a amplifica secvențele în produsele PCR1
- Utilizează datele curbei termice de topire pentru a detecta și genera un rezultat pentru fiecare țintă din matricea FilmArray RP2*plus*.



## MATERIALE INCLUSE

Fiecare kit conține o cantitate suficientă de reactivi pentru testarea unui număr de 6 probe (kit de test pentru 6 probe; RFIT-ASY-0137) sau 30 de probe (kit de test pentru 30 de probe; RFIT-ASY-0136):

- Pungi FilmArray RP2*plus* ambalate individual
- Fiole Sample Buffer (Soluție tampon pentru probe) de unică folosință (1,0 ml)
- Hydration Injection Vials (Flacoane de injecție cu soluție de hidratare) de unică folosință (1,5 ml) (**albastru**)
- Sample Injection Vials (Flacoane de injecție pentru probe) de unică folosință (**roșu**)
- Transfer Pipettes (Pipete de transfer) ambalate individual

## MATERIALE NECESARE, DAR NEINCLUSE

Sistemul FilmArray cu:

- FilmArray 2.0 sau FilmArray Torch și software-ul însoțitor
- FilmArray® Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi FilmArray®)

10% soluție de albire sau un dezinfectat similar

# AVERTIZĂRI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE

## Măsuri generale de precauție

1. Destinat exclusiv utilizării pentru diagnosticarea *in vitro*.
2. Acest dispozitiv poate fi comercializat exclusiv de către medici sau laboratoare clinice sau la solicitarea acestora. Dispozitivul poate fi utilizat exclusiv de către medici sau la solicitarea acestora.
3. Rezultatele obținute cu testul FilmArray RP2*plus* trebuie interpretate de către un cadru medical profesionist cu pregătire corespunzătoare, în asociere cu semnele și simptomele pacientului, rezultatele altor teste de diagnosticare și orice informații epidemiologice relevante.
4. Pungile FilmArray RP2*plus* sunt destinate utilizării exclusiv cu sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch.
5. Verificați întotdeauna data expirării înscrisă pe pungă. Nu utilizați pungă după data de expirare.
6. Pungile FilmArray sunt depozitate sub vid, în recipienți ambalați individual. Pentru protejarea integrității vidului pungii și garantarea funcționării corespunzătoare, înainte de a dezambala orice pungă în scopul încărcării, asigurați-vă este disponibil un instrument/modul FilmArray și că acesta este funcțional.

## Măsuri de precauție privind siguranța

1. Purtați Echipamentul individual de protecție (EIP) corespunzător, incluzând (fără limitare) mănuși de unică folosință curate, fără pulberi și halate de laborator. Protejați-vă pielea, ochii și mucoasele. Schimbați des mănușile dacă manipulați reactivi sau probe.
2. Manipulați toate probele și deșeurile de ca și când ar putea transmite agenți infecțioși. Respectați recomandările de siguranță, cum sunt cele menționate în:
  - Manualul CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>50</sup>
  - Documentul CLSI M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*<sup>51</sup>
3. Urmați procedurile de siguranță ale instituției dvs. privind manipularea probelor biologice.
4. Dacă, în conformitate cu criteriile de screening clinice și epidemiologice curente recomandate de către autoritățile publice de sănătate, se suspectează infecția cu un virus Influenza A nou, se recomandă recoltarea unor eșantioane cu măsuri de precauție adecvate pentru controlarea noilor virusi influenza virulenți și transmiterea acestora către o autoritate de sănătate națională sau locală pentru testare. În aceste cazuri nu se recomandă cultura virală decât dacă este disponibilă o unitate BSL 3+ care să primească și să efectueze culturi ale eșantioanelor.
5. Evacuați materialele utilizate în cadrul acestui test, inclusiv reactivii, probele și fiolele cu soluție tampon folosite conform reglementărilor federale, naționale și locale.
6. Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) este clasificată după cum urmează:
  - Toxicitate acută (Categoría 4)
  - Leziuni oculare severe (Categoría 1)
  - Iritație cutanată (Categoría 2).

Pentru informații suplimentare, consultați Fișa cu date de securitate (FDS) FilmArray RP2*plus*.

7. Sample Buffer (soluția tampon pentru probe) formează compuși și vapori periculoși în combinație cu înălbitorii sau alți dezinfectanți.

**AVERTIZARE: Nu completați niciodată Sample Buffer (soluția tampon pentru probe) înălbitor sau deșeuri de probe.**

8. Înălbitorul, un dezinfectant recomandat, este coroziv și poate provoca iritații sau leziuni severe la nivelul ochilor sau pielii. Vaporii sau ceața pot irita aparatul respirator. Înălbitorul este nociv în cazul îngurgitării sau inhalării.
- Contactul cu ochii: Mențineți ochii deschiși și clătiți cu apă timp de 15–20 de minute. Îndepărtați lentilele de contact după primele 5 minute și clătiți în continuare zona ochilor. Adresați-vă unui medic.
  - Contactul cu pielea: Spălați imediat apa cu apă din abundență timp de cel puțin 15 minute. În cazul unei iritații, adresați-vă medicului.
  - Ingerarea: Nu induceți vomă. Beți un pahar cu apă. În cazul unei iritații, adresați-vă medicului.
  - Pentru informații suplimentare, consultați Fișa cu date de securitate (FDS) corespunzătoare.

## Măsuri de precauție de laborator

### 1. Prevenirea contaminării cu organisme

Întrucât FilmArray RP2*plus* este extrem de sensibil, este important să luați măsurile necesare pentru a preveni contaminarea probei și a zonei de lucru prin respectarea cu strictețe a procedurii de testare prezentată în acest document de instrucțiuni, inclusiv a următoarelor recomandări:

- Personalul de laborator poate fi purtător contagios asimptomatic de diverși patogeni respiratori și poate contamina în mod neașteptat eșantionul în timpul procesării. Pentru a evita această situație, manipulați probele într-o nișă de securitate biologică. Dacă nu se utilizează o nișă de securitate biologică, o hotă de laborator (de ex., stație de lucru AirClean PCR), un scut de protecție (de ex., Bel-Art Scienceware Splash Shields) sau un scut facial trebuie utilizat la pregătirea eșantioanelor în scopul testării.
- Personalul de laborator cu simptome respiratorii active (secreții nazale, tuse) va purta o mască chirurgicală standard (sau echivalentul acesteia) și va evita să atingă masca în timpul manipulării eșantioanelor.
- Nu manipulați eșantioanele sau pungile într-o nișă de securitate biologică utilizată pentru culturi de patogeni respiratori sau testele de imunofluorescență.
- Înainte de procesarea eșantioanelor, curățați cu atenție zona de lucru și FilmArray® Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray) cu o soluție de curățare corespunzătoare, cum ar fi înălbitor 10% proaspăt preparat sau un dezinfectant similar. Pentru a evita acumularea de reziduuri și potențiala deteriorare a eșantionului sau interferențele cu dezinfectanții, ștergeți suprafețele dezinfectate cu apă.
- Eșantioanele și pungile trebuie manipulate cu atenție și/sau testate pe rând. Schimbați întotdeauna mănușile și curățați zona de lucru înainte de a trece la punge următoare sau eșantionul următor.
- Utilizați mănuși atunci când scoateți fiolele Sample Buffer (soluția tampon pentru probe) și Sample/Hydration Injection Vials (Flacoane de injecție pentru probe/cu soluție de hidratare) din sacii de ambalare în vrac și resigilați sacii de ambalare după utilizare.
- Evitați recoltarea sau manipularea eșantioanelor în zone expuse la substanța de vaccinare pentru a preveni contaminarea cu patogenii din FilmArray RP2*plus* (de ex., gripa și *Bordetella pertussis*). Procedați cu atenție în timpul acestor proceduri pentru a preveni contaminarea. Unele vaccinuri aceluare anti-*B. pertussis* (de ex., Pentacel®, Daptacel®, și Adacel®) conțin ADN detectabil prin PCR. Contaminarea eșantioanelor sau a substanțelor de testare cu vaccinuri poate genera rezultate fals pozitive de *B. pertussis* (<http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>).

## 2. Prevenirea contaminării ampliconilor

O problemă frecventă în cazul testelor bazate pe PCR sunt rezultatele fals pozitive generate de contaminarea zonei de lucru cu ampliconul PCR. Pentru că punga FilmArray RP2*plus* este un sistem închis, riscul de contaminare a ampliconului este redus, cu condiția ca pungile să rămână intacte după finalizarea testului. Pentru a preveni contaminarea ampliconului respectați recomandările de mai jos, precum și pe cele menționate anterior:

- Evacuați pungile folosite într-un recipient adecvat pentru materiale cu pericol biologic imediat după finalizarea procedurii.
- Evitați manipularea excesivă a pungilor după finalizarea procedurilor de testare.
- Schimbați mănușile după manipularea unor pungii folosite.
- Evitați expunerea pungilor la obiecte ascuțite sau orice articole cu risc de perforare.

**AVERTIZARE: Dacă observați lichid pe exteriorul pungii, acesta și punga trebuie izolate imediat și evacuate într-un recipient pentru materiale cu risc biologic. Dispozitivul și spațiul de lucru trebuie decontaminate conform instrucțiunilor din manualul de utilizare FilmArray.**

**NU EFECTUAȚI ALTE TESTE DECÂT DUPĂ CE ZONA A FOST DECONTAMINATĂ.**

## Măsuri de precauție privind sănătatea publică

Reglementările locale, de stat și naționale referitoare la notificarea bolilor care trebuie raportate sunt actualizate permanent și includ o serie de organisme responsabile pentru supravegherea și investigarea epidemiilor.<sup>52,53</sup> De asemenea, Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) recomandă ca în cazul detectării unor patogeni ai bolilor care trebuie raportate ca urmare a unui test independent de cultură (CIDT), laboratorul să faciliteze obținerea substanțelor izolate sau clinice în scopul transmiterii către laboratorul de sănătate publică adecvat pentru a permite detectarea unei epidemii și efectuarea investigațiilor epidemiologice. Laboratoarele au obligația de a respecta reglementările naționale și/sau locale și de a se adresa laboratoarelor de sănătate publică locale și/sau naționale pentru instrucțiuni privind transmiterea probelor izolate și/sau clinice.

## DEPOZITAREA, MANIPULAREA ȘI STABILITATEA REACTIVILOR

1. Depozitați kitul de testare, inclusiv pungile cu reactivi și soluțiile tampon, la temperatura camerei (15°C–25°C). **NU CONGELAȚI.**
2. Evitați depozitarea oricăror substanțe în apropierea sistemelor de încălzire sau ventilație sau expuse la lumina directă a soarelui.
3. Toate componentele kitului trebuie depozitate și utilizate împreună. Nu utilizați componente dintr-un kit împreună cu cele dintr-un alt kit. Evacuați orice componente rămase dintr-un kit după epuizarea pungilor.
4. Nu scoateți pungile din ambalaj decât după ce proba este pregătită pentru testare. După ce ambalajul pungilor a fost deschis, punga trebuie încărcată cât mai curând cu putință (în aproximativ 30 de minute).
5. După ce o pungă a fost încărcată, procedura de testare trebuie inițiată cât mai curând cu putință (în aproximativ 60 de minute). Nu expuneți punga încărcată la temperaturi mai mari de 40°C (104°F) înainte de efectuarea testului.




## CERINȚE PRIVIND PROBELE

Tabelul de mai jos descrie cerințele privind recoltarea, pregătirea și manipularea eșantioanelor care garantează rezultate corecte ale testului.

<b>Tipul eșantioanelor</b>	<b>Exsudat nazofaringian (NPS)</b> recoltat conform procedurilor standard și amplasat imediat în 1–3 ml de mediu de transport
<b>Volumul minim al probei</b>	0,3 ml (300 µl)
<b>Transportul și depozitarea</b>	Eșantioanele trebuie procesate și testate cu FilmArray RP2 <i>plus</i> cât mai repede cu putință. Dacă trebuie depozitate, eșantioanele pot fi conservate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La temperatura camerei timp de până la 4 ore (15°C–25°C)</li> <li>• Refrigerate timp de până la 3 zile (2°C–8°C)</li> <li>• Congelate (<math>\leq -15^{\circ}\text{C}</math> sau <math>\leq -70^{\circ}\text{C}</math>) (timp de până la 30 de zile)</li> </ul>

 **NOTĂ:** Eșantioanele NPS nu trebuie centrifugate înaintea testării.

 **NOTĂ:** Înălbitorul poate deteriora organismele/acizii nucleici din eșantion, putând genera rezultate fals pozitive. Evitați contactul între înălbitor și eșantioane în timpul recoltării, dezinfectării și procedurilor de testare.


## PROCEDURA

Utilizați mănuși curate și alt Echipament Individual de Protecție (EIP) la manipularea pungilor și probelor. Pregătiți pungile FilmArray RP2*plus* pe rând și schimbați mănușile înainte de a manipula o nouă probă sau pungă. După ce proba a fost introdusă în pungă, introduceți-o imediat în dispozitiv pentru a iniția procedura. După finalizarea procedurii, evacuați punga într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic.

Pentru detalii, vizionați videoclipul de instruire pentru FilmArray sau consultați manualul de utilizare FilmArray corespunzător.

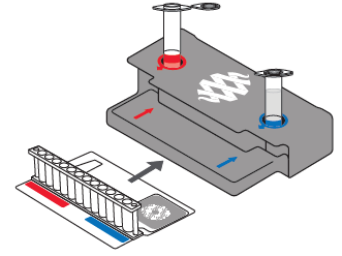
### Pasul 1: Pregătiți punga

1. Curățați cu atenție zona de lucru și FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray) cu soluție proaspăt preparată cu 10% înălbitor (sau dezinfectant adecvat) și clătiți apoi cu apă.
2. Scoateți punga din ambalajul etanșat în vid prin ruperea sau tăierea zonei crestate a ambalajului exterior și deschideți recipientul de protecție din aluminiu.

 **NOTĂ:** Punga poate fi utilizată în continuare chiar dacă sigiliul în vid nu este intact. Încercați să hidratați punga urmând pașii din secțiunea „Hidratarea pungii”. Dacă hidratarea se realizează cu succes, continuați procedura. În caz contrar, evacuați punga și folosiți o pungă nouă pentru testarea probei.

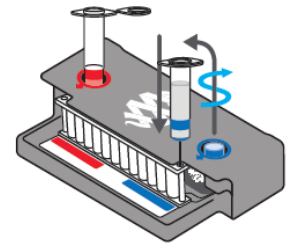
3. Verificați data expirării înscrisă pe pungă. Nu utilizați pungi expirate.

- Introduceți punga în FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray), aliniind eticheta roșie și cea albastră de pe pungă cu săgețile roșii și albastre de pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).
- Introduceți **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)** cu capac roșu în **godeul roșu** al FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).
- Introduceți **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** cu capac albastru în **godeul albastru** al FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).



## Pasul 2: Hidratați punga

- Deșurubați capacul albastru de pe **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)**.
- Îndepărtați **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** lăsând capacul albastru pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).
- Introduceți vârful canulei **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** în **pouch hydration port (portul de hidratare a pungilor)** amplasat chiar sub săgeata albastră a FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).
- Împingeți în jos cu putere, printr-o mișcare fermă și rapidă, pentru a perfora sigiliul până când auziți un sunet estompat de perforare și simțiți o slăbire a rezistenței. Așteptați până când în pungă este extras volumul corect de Hydration Solution (Soluție de hidratare) prin aspirare.
- Verificați dacă punga a fost hidratată.
  - Răsturnați eticheta cu codul de bare și verificați dacă lichidul a pătruns în godeurile pentru reactivi (amplasate la baza componentei rigide din plastic a pungii). Este posibil să observați bule mici de aer.
  - Dacă punga nu se hidratează (observați reactiv uscat sub forma unor peleți albi), reluați Pasul 2 pentru a verifica dacă sigiliul **pouch hydration port (portul de hidratare a pungilor)** a fost rupt sau nu. Dacă observați în continuare că soluția de hidratare nu este trasă în pungă, evacuați punga curentă, scoateți o pungă nouă și reluați procedura de la *Pasul 1: Pregătiți punga*.

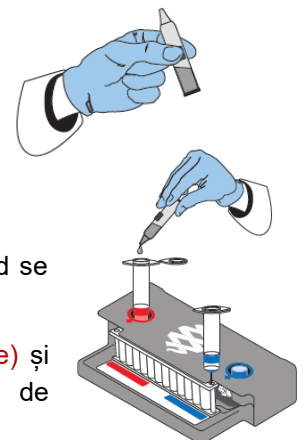


## Pasul 3: Pregătiți amestecul pentru probă

- Introduceți Soluția tampon pentru probe în **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)**.
  - Mențineți fiola cu Sample Buffer (Soluție tampon pentru probe) cu fața în sus.

 **NOTĂ: Evitați atingerea vârfului fiolei în timpul manipulării, pentru a evita contaminarea posibilă.**

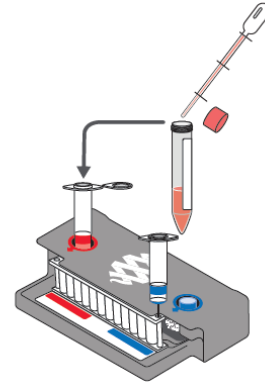
- Apăsați ferm pe secțiunea texturată din plastic de pe lateralul fiolei până când se rupe sigiliul.
- Răsturnați fiola peste **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)** și transferați Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) printr-o mișcare de strângere lentă, dar fermă, urmată de o a doua strângere.



**NOTĂ:** Evitați să strângeți fiola de mai multe ori. Aceasta va cauza formarea de spumă, care trebuie evitată.

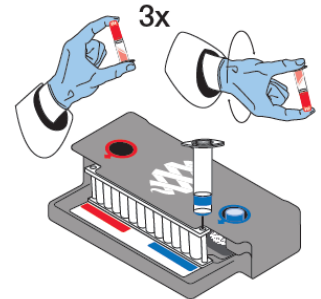
**AVERTIZARE:** Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) este nocivă în cazul îngurgitării și poate cauza leziuni grave ale ochilor și iritații cutanate.

- Amestecați cu atenție eșantionul NPS utilizând vortexul sau prin răsturnare.
- Utilizați pipeta de transfer furnizată în kitul de testare pentru a extrage eșantion (cca. 0,3 ml) până la a treia linie a pipetei de transfer.
- Adăugați eșantionul în Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) din Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe).
- Închideți etanș capacul Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) și evacuați pipeta de transfer într-un recipient pentru materiale cu risc biologic.



**NOTĂ:** NU utilizați Pipeta de transfer pentru a amesteca proba după ce aceasta a fost introdusă în Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe).

- Îndepărtați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) de pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray) și răsturnați flaconul de cel puțin 3 ori, pentru amestecarea conținutului acestuia.
- Reintroduceți Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) în godeul roșu al FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).

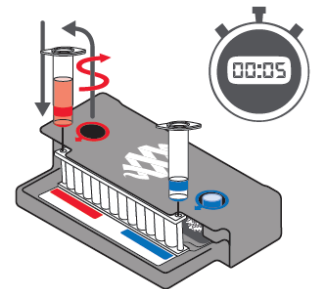


## Pasul 4: Încărcați amestecul pentru probă

- Răsuciți ușor pentru a deșuruba Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) de pe capacul roșu și așteptați 5 secunde cu flaconul acoperit cu capacul.

**NOTĂ:** Intervalul de 5 secunde reduce riscul de picurare și contaminare cu proba.

- Ridicați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) lăsând capacul roșu în godeul FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray) și introduceți vârful canulei Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) în pouch sample port (portul pungilor pentru probe) amplasat chiar sub săgeata roșie de pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).
- Împingeți în jos cu putere, printr-o mișcare fermă și rapidă, pentru a perfora sigiliul (veți auzi un sunet estompat de perforare). Proba va fi extrasă în pungă prin aspirare.
- Verificați dacă proba a fost încărcată.
  - Răsturnați eticheta cu codul de bare și verificați dacă lichidul a pătruns în godeul pentru reactivi de lângă portul de încărcare a probei.
  - Dacă pungea nu extrage proba din Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe), aceasta trebuie evacuată. Extrageți o pungă nouă și reluați procedura de la Pasul 1: Pregătiți pungea.



- Evacuați **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)** și **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** într-un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite cu risc biologic.
- Notați Sample ID (Codul probei) în zona dedicată de pe eticheta pungii (sau lipiți un Sample ID (Codul probei) cu cod de bare) și îndepărtați punga de pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).

## Pasul 5: Inițiați procedura de testare a pungii

Software-ul FilmArray® include instrucțiuni pas cu pas pe ecran care ghidează operatorul pentru efectuarea unei proceduri. Mai jos, veți regăsi instrucțiuni sintetizate pentru sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați manualul de utilizare pentru FilmArray corespunzător.

### FilmArray 2.0

- Asigurați-vă că sistemul FilmArray 2.0 (dispozitivul și calculatorul) este pornit și că software-ul este lansat.
- Urmați instrucțiunile de pe ecran și procedurile descrise în manualul de utilizare pentru a introduce punga într-un dispozitiv, introduceți informațiile referitoare la pungă, probă și datele operatorului.
- Datele de identificare ale pungii (Lot Number (Număr de lot) și Serial Number (Serie)), cele referitoare la Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol vor fi introduse automat după scanarea codului de bare. Dacă nu puteți scana codul de bare, datele pentru Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol pot fi introduse manual în câmpurile corespunzătoare, folosind informațiile de pe eticheta pungii. Pentru a reduce erorile de introducere a datelor, recomandăm insistent introducerea informațiilor referitoare la pungă prin scanarea codului de bare.

 **NOTĂ: În cazul selectării manuale a unei opțiuni pentru Pouch Type (Tipul pungii), asigurați-vă că Pouch Type (Tipul pungii) corespunde datelor de pe eticheta pungii FilmArray RP2plus.**

- Introduceți Sample ID (Codul probei). Sample ID (Codul probei) poate fi introdus manual sau scanat folosind scenerul de coduri de bare, în cazul în care utilizați un Sample ID (Codul probei) cu cod de bare.
- Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați protocolul adecvat pentru tipul probei dvs. din lista derulantă Protocol. FilmArray RP2plus include un singur protocol NPS2 în lista derulantă.
- Introduceți un nume de utilizator și o parolă în câmpurile Name (Nume) și Password (Parolă).

 **NOTĂ: Numele de utilizator va fi colorat în roșu până când acesta este recunoscut de software.**

- Verificați pe ecran informațiile introduse pentru procedură. Dacă sunt corecte, selectați Start Run (Pornire procedură)

După începerea procedurii, pe ecran se afișează o listă a pașilor efectuați de dispozitiv și numărul de minute rămase din procedură.

 **NOTĂ: Moare cu bile generează un zgomot ascuțit în primul minut de funcționare.**

- După ce procedura s-a încheiat, urmați instrucțiunile de pe ecran pentru a îndepărta punga și apoi evacuați-o imediat într-un recipient pentru obiecte cu risc biologic.
- Fișierul procedurii este salvat automat în baza de date FilmArray, iar raportul testului poate fi vizualizat, tipărit și/sau salvat în format PDF.

## FilmArray Torch

1. Asigurați-vă că sistemul FilmArray Torch este pornit.
2. Selectați un Module (Modul) (dispozitiv) disponibil de pe ecranul tactil sau scanați codul de bare de pe pungă FilmArray, cu ajutorul scannerului de coduri de bare.
3. Datele de identificare ale pungii (Lot Number (Număr de lot) și Serial Number (Serie)), cele referitoare la Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol vor fi introduse automat după scanarea codului de bare. Dacă nu puteți scana codul de bare, datele pentru Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol pot fi introduse manual în câmpurile corespunzătoare, folosind informațiile de pe eticheta pungii. Pentru a reduce erorile de introducere a datelor, recomandăm insistent introducerea informațiilor referitoare la pungă prin scanarea codului de bare.

 **NOTĂ: În cazul selectării manuale a unei opțiuni pentru Pouch Type (Tipul pungii), asigurați-vă că Pouch Type (Tipul pungii) corespunde datelor de pe eticheta pungii FilmArray RP2plus.**

4. Introduceți Sample ID (Codul probei). Sample ID (Codul probei) poate fi introdus manual sau scanat folosind scannerul de coduri de bare, în cazul în care utilizați un Sample ID (Codul probei) cu cod de bare.
5. Introduceți pungă în Module (Modulul)(dispozitivul) disponibil.
  - Asigurați-vă că eticheta pungii se află deasupra pungii și nu este îndoită. După ce introduceți pungă, Module (Modulul) (dispozitivul) va prinde pungă și o va trage în cameră.
6. Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați protocolul adecvat pentru tipul probei dvs. din lista derulantă Protocol. FilmArray RP2plus include un singur protocol NPS2 în lista derulantă.
7. Introduceți numele de utilizator și parola operatorului și selectați Next (Înainte).

 **NOTĂ: Numele de utilizator va fi colorat în roșu până când acesta este recunoscut de software.**

8. Verificați pe ecran informațiile introduse pentru procedură. Dacă sunt corecte, selectați Start Run (Pornire procedură)

După începerea procedurii, pe ecran se afișează o listă a pașilor efectuați de Module (Modul) (dispozitiv) și numărul de minute rămase din procedură.

 **NOTĂ: Moare cu bile generează un zgomot ascuțit în primul minut de funcționare.**

9. După încheierea procedurii, scoateți pungă parțial împinsă în afară și evacuați-o imediat într-un recipient pentru obiecte cu risc biologic.
10. Fișierul procedurii este salvat automat în baza de date FilmArray, iar raportul testului poate fi vizualizat, tipărit și/sau salvat în format PDF.

## CONTROLUL CALITĂȚII

### Controale de proces

Fiecare pungă include două controale de proces:

#### 1. RNA Process Control (Controlul procesului ARN)

Testul RNA Process Control (Controlul procesului ARN) are drept țintă o transcriere a ARN-ului din levura *Schizosaccharomyces pombe*. Levura este prezentă în pungă în stare liofilizată și se rehidratează la încărcarea

probei. Substanța de control este transportată în toate etapele procedurii de testare, inclusiv, liza, purificarea acidului nucleic, transcrierea inversă, PCR1, diluarea, PCR2 și topirea ADN. Un rezultat pozitiv de control indică faptul că pașii efectuați cu punga FilmArray RP2*plus* au fost finalizați cu succes.

## 2. PCR2 Control (Controlul PCR2)

Testul PCR2 Control (Controlul PCR2) detectează ținta ADN uscată în godeurile matricei, alături de amorsele corespunzătoare. Un rezultat pozitiv indică efectuarea cu succes a PCR2.

Ambele teste de control trebuie să fie pozitive pentru ca procedura de testare să fie considerată finalizată cu succes. În cazul în care testele de control eșuează, proba trebuie retestată folosind o pungă nouă.

## Monitorizarea performanței sistemului de testare

Software-ul FilmArray respinge automat procedura dacă temperatura de topire ( $T_m$ ) pentru RNA Process Control (Controlul procesului ARN) sau PCR2 Control (Controlul PCR2) se situează în afara unui interval acceptabil ( $80,3^{\circ}\text{C}$ – $84,3^{\circ}\text{C}$  pentru RNA Process Control (Controlul procesului ARN) și  $73,8^{\circ}\text{C}$ – $77,8^{\circ}\text{C}$  pentru PCR2 Control (Controlul PCR2)). Dacă acest lucru este impus prin cerințele autorităților locale, de stat sau de acreditare referitoare la controlul calității, utilizatorii pot monitoriza sistemul prin identificarea tendințelor valorilor  $T_m$  în cadrul testelor de control și menținerea unor evidențe ale acestora conform practicilor standard de control al calității de laborator.<sup>54,55</sup> Pentru instrucțiuni privind obținerea valorilor  $T_m$  ale testului de control, consultați manualul utilizatorului FilmArray corespunzător. PCR2 Control (Controlul PCR2) se utilizează pentru mai multe tipuri de pungi FilmArray (de ex., RP, BCID, GI, ME, RP2 și RP2*plus*) și, prin urmare, poate fi utilizat pentru monitorizarea sistemului în cazul utilizării mai multor tipuri de pungi pe același sistem sau dispozitiv FilmArray.

## Controale externe

Bunele practici de laborator recomandă efectuarea regulată a unor controale pozitive și negative externe. Mediul de transport poate fi utilizat drept control negativ extern. Probele caracterizate anterior drept pozitive sau cele negative îmbogățite cu organisme bine caracterizate pot fi utilizate drept controale pozitive. Controalele externe trebuie utilizate în conformitate cu cerințele corespunzătoare ale organizației de acreditare, după cum este cazul.

## INTERPRETAREA REZULTATELOR

### Interpretarea testelor

La finalizarea PCR2, dispozitivul FilmArray efectuează o analiză a punctului de topire ADN de înaltă rezoluție pe produsele PCR și măsoară semnalul de fluorescență generat în fiecare godeu (pentru informații suplimentare, consultați manualul de utilizare FilmArray corespunzător). Apoi, software-ul FilmArray efectuează o serie de analize și alocă un rezultat final testului. Pașii analizelor sunt descriși mai jos.

**Analiza curbelor de topire.** Software-ul FilmArray evaluează curba de topire ADN pentru fiecare godeu din matricea PCR2, pentru confirma prezența unui produs PCR în godeul respectiv. Dacă profilul de topire indică prezența unui produs PCR, software-ul de analiză calculează temperatura de topire ( $T_m$ ) a curbei și o compară cu intervalul  $T_m$  predictiv al testului. Dacă software-ul identifică o valoare  $T_m$  în intervalul  $T_m$  specific testului, curba de topire va fi desemnată drept pozitivă. Dacă software-ul identifică o curbă de topire care nu se regăsește în intervalul  $T_m$ , curba de topire va fi desemnată drept negativă.

**Analiza replicărilor.** După ce curbele de topire au fost identificate, software-ul evaluează cele trei replicări pentru fiecare test pentru a determina rezultatul testului. Pentru ca un test să fie declarat pozitiv, cel puțin două dintre cele trei curbe de topire asociate trebuie să fie declarate pozitive, iar valoarea  $T_m$  pentru cel puțin două dintre cele trei curbe de topire pozitive trebuie să fie similare (cca. 1°C). Testele care nu îndeplinesc aceste criterii sunt desemnate drept negative.

### Interpretarea organismelor

Pentru majoritatea organismelor detectate de FilmArray RP2*plus*, organismul este raportat drept Detected (Detectat) dacă un singur test corespunzător este pozitiv. De exemplu, Metapneumovirusul uman va avea un rezultat în raportul de testare Human Metapneumovirus (Metapneumovirus uman) Detected (Detectat) dacă cel puțin două dintre cele trei replicări ale testului pentru Metapneumovirusul uman (hMPV) au puncte de topire pozitive similare cu valorile  $T_m$  care se regăsesc în intervalul  $T_m$  specific testului. Rezultatele testului pentru Adenovirus, Influenza A și MERS-CoV depind de interpretarea rezultatelor obținute prin mai mult de un test. Interpretarea și măsurile pentru aceste două rezultate ale unor teste multiple sunt prezentate mai jos.

#### Adenovirus

Punga FilmArray RP2*plus* conține cinci teste diferite (Adeno2, Adeno3, Adeno6, Adeno7.1 și Adeno8) pentru detectarea Adenovirusului. Software-ul FilmArray interpretează independent fiecare dintre aceste teste (în modul descris mai sus), iar rezultatele sunt combinate în cadrul unui raport final de testare pentru virusul respectiv. Dacă una sau mai multe combinații ale testelor este/sunt pozitivă (pozitive), rezultatul raportului de testare va fi Adenovirus Detected (Adenovirus detectat). Dacă toate testele sunt negative, rezultatul raportului de testare va fi Adenovirus Not Detected (Adenovirus nedetectat).

#### Influenza A

Testele din FilmArray RP2*plus* sunt menite să detecteze Influenza A și să diferențieze între sub-tipurile de hemaglutinină cele mai frecvente. În acest scop, FilmArray RP2*plus* utilizează două teste pentru Influenza A, (FluA-pan-1 și FluA-pan-2) și trei teste pentru sub-tipuri, având drept țintă gena de hemaglutinină (FluA-H1-2, FluA-H1-2009 și FluA-H3). Fiecare dintre testele individuale este interpretat independent (în modul descris mai sus), iar rezultatul testului raportat pentru Influenza A se bazează pe rezultatele combinate ale celor cinci teste menționate în Tabelul 2. Reluați testul în cazul eşantioanelor cu rezultatul Equivocal (Echivoc) sau pentru care se detectează mai multe sub-tipuri de Influenza A.

Tabelul 2. Posibile rezultate ale testelor pentru Influenza A și interpretarea acestora

Rezultat	Test	Teste FluA-pan (n=2)	FluA-H1-2	FluA-H1-2009	FluA-H3	Măsură
Influenza A Not Detected (Influenza A nedetectat)		Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Niciuna
Influenza A H1		≥ 1 pozitiv	Pozitiv	Negativ	Negativ	
Influenza A H3		≥ 1 pozitiv	Negativ	Negativ	Pozitiv	
Influenza A H1-2009		≥ 1 pozitiv	Orice rezultat	Pozitiv	Negativ	
Influenza A H1 Influenza A H3		≥ 1 pozitiv	Pozitiv	Negativ	Pozitiv	Infecțiile multiple sunt posibile, însă rare <sup>a</sup> , reluți testul pentru confirmarea rezultatului <sup>b</sup>
Influenza A H1-2009 Influenza A H3		≥ 1 pozitiv	Orice rezultat	Pozitiv	Pozitiv	
Influenza A (no subtype detected) (Influenza A (niciun sub-tip detectat))		2 pozitive	Negativ	Negativ	Negativ	Reluți testul (a se vedea mai jos)
Influenza A Equivocal (Influenza A Echivoc)		1 pozitive	Negativ	Negativ	Negativ	Reluți testul
Influenza A H1 Equivocal (Influenza A H1 Echivoc)		Negativ	Pozitiv	Negativ	Negativ	
Influenza A H3 Equivocal (Influenza A H3 Echivoc)		Negativ	Negativ	Negativ	Pozitiv	
Influenza A H1-2009 Equivocal (Influenza A H1 Echivoc)		Negativ	Orice rezultat	Pozitiv	Negativ	

<sup>a</sup> FilmArray RP2plus poate detecta simultan mai mulți viruși influenza conținuși în vaccinurile multivalente (consultați secțiunea „Limitări”).

<sup>b</sup> Rezultatele pozitive multiple trebuie confirmate prin alte teste de subtipare a virusului Influenza, aprobate de FDA.

## Influenza A (no subtype detected) (Influenza A (niciun sub-tip detectat))

Dacă ambele teste FluA-pan sunt pozitive, dar niciunul dintre testele de subtipare a hemaglutininei nu este pozitiv, interpretarea este Influenza A (no subtype detected). Acest rezultat poate apărea în situațiile în care titrarea virusului în eșantion este redusă și nu poate fi detectată prin testele de subtipare. Un astfel de rezultat poate indica, însă, și prezența unei noi tulpini de Influenza A. În ambele situații, proba în cauză trebuie retestată. Dacă în urma reluării testului se obține un alt rezultat, testați proba a treia oară pentru a confirma acuratețea rezultatului. Dacă în urma celui de-al treilea test se obține același rezultat, verificați funcționarea pungilor RP2plus folosind materialele externe de control corespunzătoare (probe confirmate drept pozitive pentru Influenza A H1, Influenza A H3 și Influenza A H1-2009). De asemenea, se recomandă efectuarea unui control negativ pentru verificarea contaminării produsului PCR. Dacă FilmArray RP2plus identifică în mod corect materialele de control externe și pe cele negative, contactați autoritățile de sănătate publică adecvate pentru testele de confirmare.



## MERS-CoV

Punga FilmArray RP2plus conține două tipuri diferite de teste pentru detectarea MERS-CoV. Software-ul FilmArray interpretează independent fiecare dintre aceste teste, iar rezultatele sunt combinate în cadrul unui raport final de testare pentru virusul respectiv. Ambele teste trebuie să fie pozitive pentru ca rezultatul raportului de testare să fie Detected (Detectat). Dacă un singur test este pozitiv, rezultatul este Equivocal (Echivoc), iar proba trebuie testată din nou. Dacă ambele testele sunt negative, rezultatul raportului de testare va fi Not Detected (Nedetectat).



## Raportul de testare FilmArray RP2plus

Raportul de testare FilmArray RP2plus se afișează automat după finalizarea unei proceduri și poate fi tipărit sau salvat în format PDF. Fiecare raport include: Run Summary (Rezultatul procedurii), Result Summary (Rezumatul rezultatelor) și o secțiune Run Details (Detaliile procedurii)

 <b>FilmArray</b> <b>Respiratory Panel 2 plus</b>			
<a href="http://www.BioFireDx.com">www.BioFireDx.com</a>			
<b>Run Summary</b>			
<b>Sample ID:</b>	RP2plus_Example	<b>Run Date:</b>	06 Mar 2017 5:21 PM
<b>Detected:</b>	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)	<b>Controls:</b>	Passed
<b>Equivocal:</b>	Influenza A		
<b>Result Summary</b>			
<b>Viruses</b>			
Not Detected	Adenovirus		
Not Detected	Coronavirus 229E		
Not Detected	Coronavirus HKU1		
Not Detected	Coronavirus NL63		
Not Detected	Coronavirus OC43		
Not Detected	Human Metapneumovirus		
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus		
↔ Equivocal	Influenza A		
Not Detected	Influenza B		
✓ Detected	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)		
Not Detected	Parainfluenza Virus 1		
Not Detected	Parainfluenza Virus 2		
Not Detected	Parainfluenza Virus 3		
Not Detected	Parainfluenza Virus 4		
Not Detected	Respiratory Syncytial Virus		
<b>Bacteria</b>			
Not Detected	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)		
Not Detected	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)		
Not Detected	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
Not Detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<b>Run Details</b>			
<b>Pouch:</b>	RP2plus v1.0	<b>Protocol:</b>	NPS2 v3.1
<b>Run Status:</b>	Completed	<b>Operator:</b>	JDoe
<b>Serial No.:</b>	06265525	<b>Instrument:</b>	TM8CCF3
<b>Lot No.:</b>	161013E		

### Run Summary (Rezumatul procedurii)

Secțiunea Run Summary (Rezumatul procedurii) din raportul de testare include Sample ID (Codul probei), ora și data procedurii, rezultatele controlului și un rezumat general al rezultatelor testului. Orice organism cu un rezultat Detected (Detectat) va fi inclus în câmpul corespunzător al rezumatului. Dacă toate testele pentru organisme au fost negative, în câmpul Detected (Detectat) se va afișa „None” (Niciunul). Controls (Controale) sunt marcate drept Passed (Aprobat), Failed (Respins) sau Invalid (Nevalid). Tabelul 3 include informații suplimentare pentru fiecare dintre rezultatele posibile din câmpurile de control.

Tabelul 3. Interpretarea câmpului pentru controale din Raportul de testare FilmArray RP2plus

Rezultatul controlului	Explicație	Măsură
Passed (Aprobat)	Procedura a fost finalizată cu succes ȘI Ambele controale ale pungilor au fost realizate cu succes.	Niciuna Raportați rezultatele din raportul de testare
Failed (Respins)	Procedura a fost finalizată cu succes DAR Cel puțin unul dintre controalele pungilor (RNA Process Control (Controlul procesului ARN) și/sau PCR2 Control (Controlul PCR2)) au eșuat.	Reluați testul folosind o pungă nouă. Dacă eroarea persistă, contactați Departamentul de asistență tehnică pentru instrucțiuni suplimentare.
Invalid (Nevalid)	Controalele sunt nevalide pentru că procedura nu a fost finalizată. (În general, aceasta indică o eroare de software sau hardware).	Notați orice coduri de eroare afișate în timpul procedurii și în câmpul Run Status (Starea procedurii) din secțiunea Run Details (Detaliile procedurii) din raport. Pentru instrucțiuni suplimentare, consultați manualul de utilizare pentru FilmArray corespunzător sau contactați Departamentul de asistență tehnică. După ce eroarea a fost eliminată, reluați testul sau efectuați-l din nou pe un alt dispozitiv.

## Results Summary (Rezumatul rezultatelor)

Secțiunea Result Summary (Rezumatul rezultatelor) din raportul de testare include rezultatul pentru fiecare țintă testată în cadrul panelului. Rezultatele posibile pentru fiecare organism sunt: Detected (Detectat), Not Detected (Nedetectat) sau Invalid (Nevalid). Tabelul 4 include explicații pentru fiecare interpretare și orice măsuri ulterioare necesare pentru obținerea unui rezultat final.

Tabelul 4. Raportarea rezultatelor și măsurile necesare

Rezultat	Explicație	Măsură
Detected (Detectat) <sup>a</sup>	Procedura a fost finalizată cu succes ȘI Controalele pungilor au fost realizate cu succes (Passed (Aprobat)) ȘI Testul (testele) pentru organisme a (au) fost POZITIV(E) (de ex., au îndeplinit cerințele pentru un rezultat pozitiv descrise în secțiunea „Interpretarea testelor” de mai sus)	Raportați rezultatele.
Not Detected (Nedetectat)	Procedura a fost finalizată cu succes ȘI Controalele pungilor au fost realizate cu succes (Passed (Aprobat)) ȘI Testul (testele) pentru organisme a (au) fost NEGATIV(E) (de ex., nu au îndeplinit cerințele pentru un rezultat pozitiv descrise în secțiunea „Interpretarea testelor” de mai sus)	Raportați rezultatele.
Equivocal (Echivoc) (exclusiv pentru Influenza A și MERS-CoV)	Procedura a fost finalizată cu succes ȘI Controalele pungilor au fost realizate cu succes (Passed (Aprobat)) ȘI Combinăția rezultatelor pozitive și negative ale testelor pentru Influenza A (consultați Tabelul 2) și/sau MERS-CoV a fost neconcludentă	Reluați testarea eșantionului inițial folosind o pungă nouă și raportați rezultatele retestării.
Invalid (Nevalid)	Controalele pungilor nu au fost realizate cu succes (Failed (Respins)) SAU Procedura nu a fost finalizată cu succes (Run Status (Starea procedurii) marcată ca: Aborted (Întreruptă), Incomplete (Incompletă), Instrument Error (Eroare dispozitiv) sau Software Error (Eroare software))	Consultați Tabelul 3, Interpretarea Câmpului Controls (Controale) din Raportul de testare FilmArray pentru instrucțiuni.

<sup>a</sup> Dacă într-un eșantion sunt detectate patru sau mai multe organisme, recomandăm retestarea pentru confirmarea rezultatului polimicrobian.

## Run Details (Detaliile procedurii)

Secțiunea **Run Details** (Detaliile procedurii) oferă informații suplimentare referitoare la procedură, inclusiv: datele pungii (tip, număr de lot și serie), Run Status (Starea procedurii) (Completed (Finalizată), Incomplete (Incompletă), Aborted (Întreruptă), Instrument Error (Eroare dispozitiv), Instrument Communication Error (Eroare de comunicare a dispozitivului) sau Software Error (Eroare software)), protocolul utilizat pentru efectuarea testului, datele de identificare ale operatorului care a efectuat testul și dispozitivul utilizat pentru efectuarea testului.

## Change Summary (Rezumatul modificărilor)

Câmpul Sample ID (Codul probei) poate fi editat după finalizarea unei proceduri. Dacă aceste informații au fost modificate, raportul de testare va include o secțiune suplimentară intitulată **Change Summary** (Rezumatul modificărilor). Secțiunea Change Summary (Rezumatul modificărilor) include câmpul care a fost modificat, datele inițiale, datele modificate, operatorul care a efectuat modificarea și data în care a fost efectuată modificarea. Sample ID (Codul probei) este singurul câmp editabil din raport.

Change Summary				
Field	Changed To	Changed From	Operator	Date
Sample ID	RP2plus_ChangeID	RP2plus_Example	JDoe	09 Mar 2017

## LIMITĂRI

1. Destinat exclusiv utilizării pe bază de prescripție medicală.
2. Performanța FilmArray Respiratory Panel 2 *plus* (RP2*plus*) a fost determinată exclusiv pe sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch.
3. FilmArray RP2*plus* este un test calitativ și nu furnizează o valoare cantitativă pentru organismul (organismele) din eșantion.
4. Rezultatele acestui test trebuie corelate cu istoricul clinic, datele epidemiologice și alte date de care dispune clinicianul care evaluează pacientul.
5. Performanța FilmArray RP2*plus* a fost evaluată exclusiv pentru utilizarea cu eșantioane umane.
6. FilmArray RP2*plus* nu a fost validat pentru testarea altor eșantioane decât cele de exsudat nazofaringian (NPS) în mediu de transport.
7. Performanța FilmArray RP2*plus* nu a fost stabilită pentru eșantioanele recoltate de la persoane fără semne sau simptome de infecție respiratorie.
8. Performanța FilmArray RP2*plus* nu a fost evaluată în mod special pentru eșantioanele NPS recoltate de la subiecți imunocompromiși.
9. Efectul tratamentului cu antibiotic asupra performanțelor testului nu a fost evaluat.
10. Performanța FilmArray RP2*plus* nu a fost evaluată cu posibilele medicamente de interferență pentru tratamentul virusului influenza sau al virușilor de răceli. Au fost evaluate doar substanțele de interferență menționate în secțiunea *Interferențe*. Interferențele substanțelor care nu au fost evaluate pot determina rezultate eronate.
11. Performanța FilmArray RP2*plus* pentru monitorizarea tratamentului infecțiilor cu oricare dintre organismele incluse în panel nu a fost evaluată.
12. Performanța FilmArray RP2*plus* în screening-ul sângelui și al produselor sanguine nu a fost evaluată.

13. Detectarea acidului nucleic viral și bacterian este influențată de recoltarea adecvată a eșantioanelor, de manipularea, transportul și pregătirea acestora. Nerespectarea procedurilor corecte pentru oricare dintre acești pași poate determina rezultate incorecte. Există un risc de rezultate fals pozitive sau fals negative ca urmare a recoltării, transportării sau manipulării incorecte a eșantioanelor.
14. Un rezultat FilmArray RP2*plus* negativ nu exclude posibilitatea unei infecții virale sau bacteriene. Rezultatele negative de testare pot fi rezultatul prezenței unor variante ale secvențelor din regiunea vizată de test, al unor inhibitori, erori tehnice, confuzii ale probelor sau rezultatul unei infecții cauzate de un organism nedetectat de panel. De asemenea, rezultatele testelor pot fi afectate de terapiile concomitente antivirale/antibacteriene sau de niveluri ale organismelor în eșantion care sunt sub limita de detecție a testului. Rezultatele negative nu trebuie utilizate ca bază unică de diagnosticare, tratament sau pentru alte decizii legate de managementul pacientului. Rezultatele negative în diagnosticarea unei afecțiuni respiratorii se pot datora unei infecții cu patogeni nedecelați prin intermediul acestui test sau unor infecții ale aparatului respirator inferior care nu sunt detectate prin intermediul unui eșantion de exsudat nazofaringian.
15. Există un risc de rezultate fals pozitive din cauza contaminării încrucișate cu organismele țintă, acizii nucleici ai acestora sau produsul amplificat. Se recomandă acordarea unei atenții speciale secțiunii „Măsuri de precauție de laborator” din *Avertizări și măsuri de precauție*.
16. Există un risc de rezultate fals pozitive asociate amplificării nespecifice și reactivității încrucișate cu organismele prezente în aparatul respirator. Reactivitatea încrucișată observată și estimată pentru FilmArray RP2*plus* este descrisă în secțiunea *Specificitatea analitică*. Rezultatele eronate pot fi generate și de reactivitatea încrucișată cu organisme care nu au fost evaluate sau cu noi variante emergente ale secvențelor.
17. Dacă într-un eșantion sunt detectate patru sau mai multe organisme, recomandăm retestarea pentru confirmarea rezultatului polimicrobian.
18. Acizii nucleici virali și bacterieni pot persista *in vivo* indiferent de viabilitatea organismelor. Detectarea țintei (țintelor) organismelor nu implică faptul că respectivele organisme sunt infecțioase sau că sunt agenții cauzatori ai simptomelor clinice.
19. Valorile predictive pozitive și negative depind în mare măsură de prevalență. Rezultatele fals negative ale testelor sunt mai probabile în perioada de vârf de activitate, când prevalența bolii este ridicată. Rezultatele fals pozitive ale testelor sunt mai posibile în perioadele cu prevalență moderată spre scăzută.
20. Performanța clinică a fost evaluată în perioada în care Influenza A H1-2009 (H1N1pdm09) era virusul Influenza A predominant în circulație. Performanța poate diferi în cazul apariției unor noi virusi Influenza A.
21. Din cauza numărului limitat de eșantioane pozitive recoltate pentru anumite organisme în cadrul studiului clinic prospectiv, caracteristicile de performanță pentru *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, Coronavirus 229E, Influenza A H1, Influenza A H3, Influenza B, Virusul paragripal 1 și Virusul paragripal 4 au fost stabilite în principal pe baza eșantioanelor clinice retrospective. Caracteristicile de performanță pentru Influenza A H1 și MERS-CoV au fost stabilite cu precădere pe baza unor eșantioane clinice artificiale.
22. Testele de subtipare FilmArray RP2*plus* pentru virusul influenza A vizează exclusiv gena hemaglutininei (H). FilmArray RP2*plus* nu detectează și nu diferențiază sub-tipurile de influenza A asociate neuraminidazei (N).
23. Este posibil ca FilmArray RP2*plus* să nu poată distinge între tulpinile virale existente și noile variante emergente. De exemplu, FilmArray RP2*plus* poate detecta Influenza A H3N2v (identificat inițial în august 2011), dar nu va putea distinge această variantă de virusul sezonier Influenza A H3N2. Dacă se suspectează infecția cu o variantă a virusului, recomandăm clinicienilor să contacteze autoritatea de sănătate națională sau locală pentru organizarea transportului eșantionului și pentru a solicita o diagnosticare promptă în cadrul unui laborator de sănătate publică.
24. Din cauza similarității genetice între Rinovirusul uman și Enterovirus, FilmArray RP2*plus* nu le poate diferenția în mod viabil. Dacă este această diferențiere este necesară, un rezultat Detected (Detectat) pentru

Rinovirus/Enterovirus obținut cu FilmArray RP2plus trebuie verificat printr-o metodă alternativă (de ex., cultură celulară sau analiza secvențelor).

25. FilmArray RP2plus detectează gene țintă ale promotorului Toxinei Pertussis în copie unică (*ptxP*, prezent într-o copie unică per celulă) în cazul *B. pertussis*. Alte teste PCR pentru *B. pertussis* ținesc secvența de inserție cu copii multiple IS481 (prezentă atât la *B. pertussis*, cât și la *B. holmesii*), putând, prin urmare, să detecteze niveluri mai reduse ale *B. pertussis* (cu alte cuvinte, cu un grad de sensibilitate superior).
- Nu se recomandă utilizarea FilmArray RP2plus dacă se suspectează în mod specific infecția cu *B. pertussis*; recomandăm, în schimb, utilizarea exclusiv a unui test molecular aprobat sau avizat pentru utilizarea pe pacienții suspecți de infecții ale aparatului respirator care pot fi atribuite *B. pertussis*.
  - Din cauza sensibilității reduse, testul FilmArray RP2plus *B. pertussis* este mai puțin susceptibil decât testele IS481 să detecteze nivelurile extrem de reduse de contaminare cu substanțe din vaccinul anti-*B. pertussis*. Cu toate acestea, procedați întotdeauna cu atenție pentru a preveni contaminarea eșantioanelor cu substanțe de vaccinare, întrucât și nivelurile superioare pot determina rezultate fals pozitive ale testelor FilmArray RP2plus (consultați recomandările privind prevenirea contaminării).
  - Secvența IS481 este prezentă și în *B. holmesii* și în mai mică măsură în *B. bronchiseptica*, în timp ce testul FilmArray RP2plus a fost creat în mod specific pentru *B. pertussis*. Cu toate acestea, s-au observat situații rare de reactivitate încrucișată cu testul FilmArray RP2plus și niveluri extrem de ridicate sau variante ale secvențelor altor specii *Bordetella* (*B. parapertussis* și *B. bronchiseptica*).
26. Unele tulpini de *B. bronchiseptica* (rareori izolate la om) sunt purtătoare de secvențe de inserție IS 1001 identice cu cele asociate majorității tulpinilor de *B. parapertussis*. Aceste secvențe vor fi amplificate de testul IS1001 și raportate de FilmArray® RP2plus ca *Bordetella parapertussis* (IS1001).
27. Unul dintre testele FilmArray RP2plus pentru detectarea Rinovirusului uman/Enterovirusului poate amplifica secvențele nespecifice identificate în tulpinile de *B. pertussis*, *B. bronchiseptica* și *B. parapertussis*. Reactivitatea încrucișată cu *B. pertussis* a fost observată la concentrații de 4,5E+07 UFC/ml sau peste.
28. Administrarea recentă a vaccinurilor anti-influenza nazale (de ex., FluMist) anterior recoltării eșantionului NPS ar putea determina o detecție corectă a virusilor din vaccin cu FilmArray RP2plus, însă este posibil să nu reprezinte o infecție cu agenții respectivi.

## VALORI PREDICTIVE

În cadrul evaluării clinice prospective a FilmArray RP2plus, au fost recoltate și testate un număr de 1612 eșantioane eligibile (NPS), dintre care 918 probe prospective proaspete (Categororia I) și 694 de probe arhivate/congelate prospective (Categororia II), în trei centre de studiu din Statele Unite, într-un interval de aproximativ șase luni (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016). Rezumatele valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) pentru eșantioanele din Categoria I și, respectiv, II, stratificate în funcție de locația de recoltare a eșantionului, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 5. Rezumatul valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) în funcție de centrul de recoltare pentru Evaluarea clinică prospectivă FilmArray RP2plus (Categorii I Eșantioane prospective proaspete) (septembrie 2016 – noiembrie 2016)

	În total (n=918)		Centrul 1 (n=331) Salt Lake City, UT		Centrul 2 (n=284) Chicago, IL		Centrul 3 (n=303) Columbus, OH	
	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)
<b>Virusi</b>								
Adenovirus	66	7,2%	25	7,6%	7	2,5%	34	11,2%
CoV- 229E	9	1,0%	4	1,2%	5	1,8%	0	0%
CoV-HKU1	1	0,1%	0	0%	1	0,4%	0	0%
CoV-NL63	1	0,1%	0	0%	0	0%	1	0,3%
CoV-OC43	12	1,3%	4	1,2%	1	0,4%	7	2,3%
hMPV	5	0,5%	2	0,6%	2	0,7%	1	0,3%
HRV/EV	378	41,2%	146	44,1%	69	24,3%	163	53,8%
Influenza A	3	0,3%	2	0,6%	0	0%	1	0,3%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A 2009-H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H3	3	0,3%	2	0,6%	0	0%	1	0,3%
Influenza B	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul paragripal 1	5	0,5%	3	0,9%	2	0,7%	0	0%
Virusul paragripal 2	54	5,9%	8	2,4%	13	4,6%	33	10,9%
Virusul paragripal 3	49	5,3%	20	6,0%	13	4,6%	16	5,3%
Virusul paragripal 4	8	0,9%	3	0,9%	1	0,4%	4	1,3%
RSV	50	5,4%	9	2,7%	5	1,8%	36	11,9%
<b>Bacterii</b>								
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	4	0,4%	0	0%	0	0%	4	1,3%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	3	0,3%	1	0,3%	0	0%	2	0,7%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3	0,3%	1	0,3%	0	0%	2	0,7%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	21	2,3%	2	0,6%	7	2,5%	12	4,0%

Tabelul 6. Rezumatul valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) în funcție de centrul de recoltare pentru Evaluarea clinică prospectivă FilmArray RP2plus (Categorii I și II Eșantioane prospective arhivate) (ianuarie 2016 – martie 2016)

	În total (n=694)		Centrul 1 (n=250) Salt Lake City, UT		Centrul 2 (n=243) Chicago, IL		Centrul 3 (n=201) Columbus, OH	
	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)	Nr.	Valoare predictivă (%)
<b>Virusi</b>								
Adenovirus	52	7,5%	18	7,2%	20	8,2%	14	7,0%
CoV- 229E	7	1,0%	2	0,8%	3	1,2%	2	1,0%
CoV-HKU1	54	7,8%	28	11,2%	16	6,6%	10	5,0%
CoV-NL63	49	7,1%	24	9,6%	17	7,0%	8	4,0%
CoV-OC43	26	3,7%	8	3,2%	10	4,1%	8	4,0%
hMPV	76	11,0%	26	10,4%	25	10,3%	25	12,4%
HRV/EV	124	17,9%	43	17,2%	44	18,1%	37	18,4%
Influenza A	75	10,8%	9	3,6%	27	11,1%	38	18,9%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A 2009-H1	74	10,7%	9	3,6%	27	11,1%	38	18,9%
Influenza A H3	1	0,1%	0	0%	0	0%	1	0,5%
Influenza B	16	2,3%	3	1,2%	7	2,9%	6	3,0%
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul paragripal 1	5	0,7%	2	0,8%	2	0,8%	1	0,5%
Virusul paragripal 2	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul paragripal 3	4	0,6%	2	0,8%	0	0%	2	1,0%
Virusul paragripal 4	8	1,2%	4	1,6%	2	0,8%	2	1,0%
RSV	149	21,5%	59	23,6%	51	21,0%	39	19,4%
<b>Bacterii</b>								
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS 1001)	2	0,3%	1	0,4%	1	0,4%	0	0%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3	0,4%	0	0%	2	0,8%	1	0,5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7	1,0%	3	1,2%	4	1,6%	0	0%

Rezumatul valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă FilmArray RP2plus (Categorii I și II Probe prospective combinate) (ianuarie–martie și septembrie–noiembrie 2016) este prezentat în Tabelul 7.

**Tabelul 7. Rezumatul valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă FilmArray RP2plus (Categorii I și II Probe prospective) (ianuarie–martie și septembrie–noiembrie 2016)**

Rezultatul FilmArray	În total (N=1612)		≤ 5 ani (N=885)		6–21 ani (N=331)		22–49 ani (N=128)		Peste 50 ani (N=268)	
<b>Virusi</b>										
Adenovirus	118	7,3%	96	10,8%	18	5,4%	2	1,6%	2	0,7%
Coronavirus 229E	16	1,0%	3	0,3%	7	2,1%	1	0,8%	5	1,9%
Coronavirus HKU1	55	3,4%	37	4,2%	9	2,7%	2	1,6%	7	2,6%
Coronavirus NL63	50	3,1%	41	4,6%	6	1,8%	2	1,6%	1	0,4%
Coronavirus OC43	38	2,4%	28	3,2%	7	2,1%	0	0%	3	1,1%
Metapneumovirusul uman	81	5,0%	60	6,8%	12	3,6%	3	2,3%	6	2,2%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	502	31,1%	379	42,8%	88	26,6%	16	12,5%	19	7,1%
Influenza A	78	4,8%	29	3,3%	20	6,0%	13	10,2%	16	6,0%
Influenza A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Influenza A H1-2009	74	4,6%	26	2,9%	19	5,7%	13	10,2%	16	6,0%
Influenza A H3	4	0,2%	3	0,3%	1	0,3%	0	0%	0	0%
Influenza B	16	1,0%	7	0,8%	7	2,1%	1	0,8%	1	0,4%
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul paragripal 1	10	0,6%	9	1,0%	0	0%	1	0,8%	0	0%
Virusul paragripal 2	54	3,3%	39	4,4%	10	3,0%	1	0,8%	4	1,5%
Virusul paragripal 3	53	3,3%	44	5,0%	6	1,8%	2	1,6%	1	0,4%
Virusul paragripal 4	16	1,0%	13	1,5%	1	0,3%	0	0%	2	0,7%
Virusul sincițial respirator (RSV)	199	12,3%	168	19,0%	10	3,0%	8	6,3%	13	4,9%
<b>Bacterii</b>										
<i>Bordetella paraptussis</i> (IS1001)	6	0,4%	4	0,5%	2	0,6%	0	0%	0	0%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	3	0,2%	0	0%	3	0,9%	0	0%	0	0%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6	0,4%	1	0,1%	4	1,2%	1	0,8%	0	0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	28	1,7%	10	1,1%	14	4,2%	3	2,3%	1	0,4%

De asemenea, cele mai frecvente detecții multiple (conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) obținute pe parcursul evaluării clinice prospective FilmArray RP2plus (Categorii I și II probe prospective combinate) (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016), stratificate în funcție de grupa de vârstă, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Per total, FilmArray RP2plus a detectat cel puțin un organism într-un total de 1020 de probe (cu o rată de rezultate pozitive de 63,3%; 1020/1612). FilmArray RP2plus a detectat două sau mai multe organisme în 24,0% dintre probele pozitive (245/1020; 15,2% din totalul probelor testate, 245/1612).

**Tabelul 8. Valoarea predictivă (Detecții multiple cu ≥ 5 ocurențe conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus) Rezumatul în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016)**

Combinăție de detecții multiple	În total (N=1612)	≤ 5 ani (N=885)	6–21 ani (N=331)	22–49 ani (N=128)	Peste 50 de ani (N=268)
Adenovirus + HRV/EV	30 (1,9%)	27 (3,1%)	3 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
HRV/EV + RSV	22 (1,4%)	22 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-HKU1 + RSV	13 (0,8%)	12 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)
CoV-NL63 + RSV	13 (0,8%)	12 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)
HRV/EV + PIV2	11 (0,7%)	9 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,4%)



Combinăție de detecții multiple	În total (N=1612)	≤ 5 ani (N=885)	6–21 ani (N=331)	22–49 ani (N=128)	Peste 50 de ani (N=268)
HRV/EV + PIV3	11 (0,7%)	10 (1,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirus + RSV	10 (0,6%)	8 (0,9%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirus + HRV/EV + RSV	9 (0,6%)	9 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-NL63 + HRV/EV	8 (0,5%)	7 (0,8%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-HKU1 + HRV/EV	5 (0,3%)	3 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
CoV-OC43 + HRV/EV	5 (0,3%)	5 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
hMPV + HRV/EV	5 (0,3%)	5 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

## CARACTERISTICILE DE PERFORMANȚĂ

### Performanța clinică

Performanța clinică a FilmArray RP2*plus* a fost stabilită în cadrul unui studiu multicentric efectuat în trei locații geografice de studiu diferite din SUA, în anumite perioade ale sezonelor de prevalență a bolilor respiratorii din anii 2015–2016 și 2016–2017. Un total de 1635 de probe NPS reziduale în mediu de transport viral (VTM) au fost prelevate pentru un studiu clinic prospectiv. În perioada ianuarie–martie 2016, probele au fost recoltate prospectiv de la toți subiecții care au îndeplinit criteriile de eligibilitate ale studiului și au fost congelate imediat (N=695 de probe) pentru testarea ulterioară ca probe prospective arhivate/congelate (Categorია II). În perioada septembrie–noiembrie 2016, probele au fost recoltate prospectiv de la toți subiecții care au îndeplinit criteriile de eligibilitate ale studiului și au fost testate în stare proaspătă (N=940 de probe) ca probe prospective proaspete (Categorია I). Probele din Categoria II au fost distribuite centrelor de studiu începând cu luna septembrie 2016. Tot în aceeași perioadă, centrele au inițiat testarea probelor din Categoria I. În fiecare centru, probele din Categoria II au fost decongelate și testate conform procedurilor studiului și constrângerilor temporale, pe durata rămasă a studiului clinic. Un total de 23 de probe prospective (din Categoria I și II) au fost excluse din analiza finală a datelor de performanță din cauza neconformității cu protocolul studiului. Cele mai frecvente motive pentru excluderea probelor au fost: neefectuarea unui control extern valabil în ziua testării; testarea probelor în afara intervalului de păstrare în stare refrigerată de 3 zile sau identificarea neconformității probei cu criteriile de includere după înscrierea acesteia. Setul final de date a inclus 1612 probe prospective. Tabelul 9 include un rezumat al informațiilor demografice pentru cele 1612 probe incluse în studiul prospectiv.

Tabelul 9. Rezumatul demografic pentru evaluarea clinică prospectivă FilmArray RP2*plus*

		În total	Centrul 1	Centrul 2	Centrul 3
Sex	Masculin	867 (54%)	331 (57%)	271 (51%)	265 (53%)
	Feminin	745 (46%)	250 (43%)	256 (49%)	239 (47%)
Vârsta	≤ 5 ani	885 (55%)	379 (65%)	170 (32%)	336 (67%)
	6–21 ani	331 (21%)	132 (23%)	89 (17%)	110 (22%)
	22–49 ani	128 (8%)	27 (5%)	79 (15%)	22 (4%)
	Peste 50 ani	268 (17%)	43 (7%)	189 (36%)	36 (7%)
Statut	Pacient în ambulatoriu	329 (20%)	77 (13%)	66 (13%)	186 (37%)
	Pacient spitalizat	640 (40%)	229 (39%)	197 (37%)	214 (42%)
	Secția de urgențe	643 (40%)	275 (47%)	264 (50%)	104 (21%)
<b>Total</b>		<b>1612</b>	<b>581</b>	<b>527</b>	<b>504</b>

Performanța FilmArray RP2*plus* a fost evaluată prin compararea rezultatelor testelor FilmArray RP2*plus* cu panelul patogenilor respiratori multiplex aprobat de FDA (principala metodă de comparație), precum și cu rezultatele a două teste

PCR validate analitic, urmate de secvențierea bidirecțională pentru *B. paraptussis* (acest analit nu este detectat de panelul de patogeni respiratori multiplex aprobat de FDA). Testele comparative pentru *B. paraptussis* au fost create pentru a amplifica o altă secvență decât cea amplificată de FilmArray RP2plus. Orice probă cu date de secvențiere bidirecțională conforme cu criteriile predefinite de acceptare calitativă care a corespuns secvențelor specifice organismului depozitate în baza de date NCBI GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) cu valori predictive acceptabile a fost considerată Pozitivă. Orice probă pentru care s-au obținut rezultate negative conform ambelor teste comparative a fost considerată Negativă.

Concordanța procentuală pozitivă (PPA) pentru fiecare analit a fost calculată ca  $100\% \times (AP / (AP + FN))$ . Adevărat pozitiv (AP) indică faptul că atât FilmArray RP2plus, cât și metoda comparativă au generat un rezultat pozitiv pentru acest analit specific, iar fals negativ (FN) indică faptul că rezultatul FilmArray RP2plus a fost negativ, în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost pozitiv. Concordanța procentuală negativă (NPA) a fost calculată ca  $100\% \times (AN / (AN + FP))$ . Adevărat negativ (AN) indică faptul că atât FilmArray RP2plus, cât și metoda comparativă au generat rezultate negative, iar fals pozitiv (FP) indică faptul că rezultatul FilmArray RP2plus a fost pozitiv, în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost negativ. Intervalul de încredere bilateral binomial exact calculat a fost de 95%. Probele pentru care s-au obținut rezultate fals pozitive și/sau fals negative (rezultatele discrepante) la compararea rezultatelor FilmArray RP2plus cu cele ale metodei comparative au fost investigate suplimentar. Discrepanțele au fost investigate prin intermediul unor metode moleculare independente cu amorse diferite de cele utilizate de FilmArray RP2plus și/sau retestarea prin metoda comparativă. Rezultatele sunt sintetizate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Rezumatul evaluării prospective a performanțelor clinice ale FilmArray RP2plus

Analit		Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
		AP/(AP + FN)	%	95%II	AN/(AN + FP)	%	95%II
<b>Virusi</b>							
Adenovirus <sup>a</sup>	Proaspăt	36/38	94,7	82,7–98,5	850/880	96,6	95,2–97,6
	Congelat	34/36	94,4	81,9–98,5	640/658	97,3	95,7–98,3
	<b>În total</b>	<b>70/74</b>	<b>94,6</b>	<b>86,9–97,9</b>	<b>1490/1538</b>	<b>96,9</b>	<b>95,9–97,6</b>
CoV-229E <sup>b</sup>	Proaspăt	5/5	100	56,6–100	909/913	99,6	98,9–99,8
	Congelat	6/7	85,7	48,7–97,4	686/687	99,9	99,2–100
	<b>În total</b>	<b>11/12</b>	<b>91,7</b>	<b>64,6–98,5</b>	<b>1595/1600</b>	<b>99,7</b>	<b>99,3–99,9</b>
CoV-HKU1 <sup>c</sup>	Proaspăt	1/1	100	-	917/917	100	99,6–100
	Congelat	42/42	100	91,6–100	640/652	98,2	96,8–98,9
	<b>În total</b>	<b>43/43</b>	<b>100</b>	<b>91,8–100</b>	<b>1557/1569</b>	<b>99,2</b>	<b>98,7–99,6</b>
CoV-NL63 <sup>d</sup>	Proaspăt	0/0	-	-	917/918	99,9	99,4–100
	Congelat	40/40	100	91,2–100	645/654	98,6	97,4–99,3
	<b>În total</b>	<b>40/40</b>	<b>100</b>	<b>91,2–100</b>	<b>1562/1572</b>	<b>99,4</b>	<b>98,8–99,7</b>
CoV-OC43 <sup>e</sup>	Proaspăt	11/13	84,6	57,8–95,7	904/905	99,9	99,4–100
	Congelat	22/28	78,6	60,5–89,8	662/666	99,4	98,5–99,8
	<b>În total</b>	<b>33/41</b>	<b>80,5</b>	<b>66,0–89,8</b>	<b>1566/1571</b>	<b>99,7</b>	<b>99,3–99,9</b>
hMPV <sup>f</sup>	Proaspăt	5/5	100	56,6–100	913/913	100	99,6–100
	Congelat	68/70	97,1	90,2–99,2	616/624	98,7	97,5–99,3
	<b>În total</b>	<b>73/75</b>	<b>97,3</b>	<b>90,8–99,3</b>	<b>1529/1537</b>	<b>99,5</b>	<b>99,0–99,7</b>
HRV/EV <sup>g</sup>	Proaspăt	320/328	97,6	95,3–98,8	532/590	90,2	87,5–92,3
	Congelat	105/108	97,2	92,1–99,1	567/586	96,8	95,0–97,9
	<b>În total</b>	<b>425/436</b>	<b>97,5</b>	<b>95,5–98,6</b>	<b>1099/1176</b>	<b>93,5</b>	<b>91,9–94,7</b>
FluA <sup>h</sup>	Proaspăt	3/3	100	43,9–100	915/915	100	99,6–100
	Congelat	75/75	100	95,1–100	616/616	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>78/78</b>	<b>100</b>	<b>95,3–100</b>	<b>1531/1531</b>	<b>100</b>	<b>99,7–100</b>
FluA H1	Proaspăt	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Congelat	0/0	-	-	691/691	100	99,4–100

Analit		Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
		AP/(AP + FN)	%	95%II	AN/(AN + FP)	%	95%II
	<b>În total</b>	<b>0/0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1609/1609</b>	<b>100</b>	<b>99,8–100</b>
FluA H1-2009	Proaspăt	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Congelat	74/74	100	95,1–100	617/617	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>74/74</b>	<b>100</b>	<b>95,1–100</b>	<b>1535/1535</b>	<b>100</b>	<b>99,8–100</b>
FluA H3	Proaspăt	3/3	100	43,9–100	915/915	100	99,6–100
	Congelat	1/1	100	-	690/690	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>4/4</b>	<b>100</b>	<b>51,0–100</b>	<b>1605/1605</b>	<b>100</b>	<b>99,8–100</b>
FluB <sup>i</sup>	Proaspăt	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Congelat	14/14	100	78,5–100	678/680	99,7	98,9–99,9
	<b>În total</b>	<b>14/14</b>	<b>100</b>	<b>78,5–100</b>	<b>1596/1598</b>	<b>99,9</b>	<b>99,5–100</b>
MERS-CoV	Proaspăt	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Congelat	0/0	-	-	691/691	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>0/0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1609/1609</b>	<b>100</b>	<b>99,8–100</b>
PIV1 <sup>j</sup>	Proaspăt	5/5	100	56,6–100	913/913	100	99,6–100
	Congelat	4/4	100	51,0–100	689/690	99,9	99,2–100
	<b>În total</b>	<b>9/9</b>	<b>100</b>	<b>70,1–100</b>	<b>1602/1603</b>	<b>99,9</b>	<b>99,6–100</b>
PIV2 <sup>k</sup>	Proaspăt	46/47	97,9	88,9–99,6	863/871	99,1	98,2–99,5
	Congelat	0/0	-	-	694/694	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>46/47</b>	<b>97,9</b>	<b>88,9–99,6</b>	<b>1557/1565</b>	<b>99,5</b>	<b>99,0–99,7</b>
PIV3 <sup>l</sup>	Proaspăt	40/42	95,2	84,2–98,7	867/876	99,0	98,1–99,5
	Congelat	3/3	100	43,9–100	690/691	99,9	99,2–100
	<b>În total</b>	<b>43/45</b>	<b>95,6</b>	<b>85,2–98,8</b>	<b>1557/1567</b>	<b>99,4</b>	<b>98,8–99,7</b>
PIV4 <sup>m</sup>	Proaspăt	6/6	100	61,0–100	910/912	99,8	99,2–99,9
	Congelat	3/3	100	43,9–100	686/691	99,3	98,3–99,7
	<b>În total</b>	<b>9/9</b>	<b>100</b>	<b>70,1–100</b>	<b>1596/1603</b>	<b>99,6</b>	<b>99,1–99,8</b>
RSV <sup>n</sup>	Proaspăt	44/45	97,8	88,4–99,6	867/873	99,3	98,5–99,7
	Congelat	131/131	100	97,2–100	545/563	96,8	95,0–98,0
	<b>În total</b>	<b>175/176</b>	<b>99,4</b>	<b>96,9–99,9</b>	<b>1412/1436</b>	<b>98,3</b>	<b>97,5–98,9</b>
<b>Bacterii</b>							
<i>B. paraptussis</i> (IS1001) <sup>o</sup>	Proaspăt	4/5	80,0	37,6–96,4	913/913	100	99,6–100
	Congelat	2/2	100	34,2–100	692/692	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>6/7</b>	<b>85,7</b>	<b>48,7–97,4</b>	<b>1605/1605</b>	<b>100</b>	<b>99,8–100</b>
<i>B. pertussis</i> (ptxP) <sup>p</sup>	Proaspăt	2/2	100	34,2–100	915/916	99,9	99,4–100
	Congelat	0/1	0,0	-	693/693	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>2/3</b>	<b>66,7</b>	<b>20,8–93,9</b>	<b>1608/1609</b>	<b>99,9</b>	<b>99,6–100</b>
<i>C. pneumoniae</i> <sup>q</sup>	Proaspăt	2/2	100	34,2–100	915/916	99,9	99,4–100
	Congelat	3/3	100	43,9–100	691/691	100	99,4–100
	<b>În total</b>	<b>5/5</b>	<b>100</b>	<b>56,6–100</b>	<b>1606/1607</b>	<b>99,9</b>	<b>99,6–100</b>
<i>M. pneumoniae</i> <sup>r</sup>	Proaspăt	17/17	100	81,6–100	897/901	99,6	98,9–99,8
	Congelat	6/7	85,7	48,7–97,4	686/687	99,9	99,2–100
	<b>În total</b>	<b>23/24</b>	<b>95,8</b>	<b>79,8–99,3</b>	<b>1583/1588</b>	<b>99,7</b>	<b>99,3–99,9</b>

<sup>a</sup> Adenovirusul a fost detectat la 3/4 eşantioane FN, folosind o metodă moleculară independentă. Adenovirusul a fost detectat la 38/48 de eşantioane FP folosind o metodă moleculară independentă; alte două eşantioane FP au fost raportate drept colectate de la subiecți cu un istoric acut de infecție cu adenovirus.

<sup>b</sup> Singurul eşantion FN a fost negativ la CoV-229E la testarea cu o metodă moleculară independentă. Toate cele cinci eşantioane FP au fost negative la CoV-229E la testarea cu o metodă moleculară independentă.

<sup>c</sup> CoV-HKU1 a fost detectat la 3/12 eşantioane FP la retestarea folosind metoda comparativă.

- <sup>d</sup> CoV-NL63 a fost detectat la 3/10 eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; două cazuri au fost detectate folosind o metodă moleculară independentă și unul a fost detectat la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>e</sup> Dintre cele opt eșantioane FN, șase au avut rezultate AP pentru CoV-HKU1. S-a confirmat că acest rezultat s-a datorat unei reactivități încrucișate cunoscute cu CoV-HKU1 prin metoda comparativă; La toate cele șase eșantioane s-au obținut rezultate negative pentru CoV-OC43 la testarea cu două teste PCR independente; pentru cele două probe FN s-au obținut rezultate negative la CoV-OC43 la testarea printr-o metodă moleculară independentă. CoV-OC43 a fost detectat la 2/5 eșantioane FP la retestarea folosind metoda comparativă.
- <sup>f</sup> Pentru ambele eșantioane FN s-au obținut rezultate negative la hMPV la testarea folosind o metodă moleculară independentă. hMPV a fost detectat la 6/8 probe FP la investigarea discrepanțelor; într-unul dintre cazuri, virusul a fost detectat folosind o metodă moleculară independentă, iar în alte cinci acesta a fost detectat la retestarea folosind metoda comparativă.
- <sup>g</sup> HRV/EV a fost detectat la 5/11 eșantioane FN la investigarea discrepanțelor; un caz a fost detectat folosind o metodă moleculară independentă și patru au fost detectate la retestarea cu FilmArray RP2plus. HRV/EV a fost detectat la 33/77 de eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; patru cazuri au fost detectate folosind o metodă moleculară independentă și 29 au fost detectate la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>h</sup> Trei eșantioane au fost excluse din analiza pentru influența A: unul ca urmare a rezultatului unei metode comparative Influenza A (No Subtype Detected) (Influenza A (Nu s-a detectat niciun sub-tip)) și două ca urmare a unui rezultat FilmArray RP2plus Influenza A (Equivocal) (Influenza A (Echivoc)).
- <sup>i</sup> FluB a fost detectat la ambele eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; un caz a fost detectat folosind o metodă moleculară independentă și unul a fost detectat la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>j</sup> Singurul eșantion FP a fost negativ la PIV1 la testarea cu o metodă moleculară independentă.
- <sup>k</sup> Singurul eșantion FN a fost negativ la PIV2 la testarea cu o metodă moleculară independentă. PIV2 a fost detectat la 5/8 eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; un caz a fost detectat folosind o metodă moleculară independentă și patru au fost detectate la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>l</sup> PIV3 a fost detectat la ambele eșantioane FN la investigarea discrepanțelor; un caz a fost detectat folosind o metodă moleculară independentă și unul a fost detectat la retestarea cu FilmArray RP2plus. PIV3 a fost detectat la 4/10 eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; două cazuri au fost detectate folosind o metodă moleculară independentă și două au fost detectate la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>m</sup> PIV4 a fost detectat la 1/7 eșantioane FP, folosind o metodă moleculară independentă.
- <sup>n</sup> Singurul eșantion FN a fost negativ la RSV la testarea cu o metodă moleculară independentă. RSV a fost detectat la 8/24 eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; trei cazuri au fost detectate folosind o metodă moleculară independentă și cinci au fost detectate la retestarea prin metoda comparativă.
- <sup>o</sup> *B. parapertussis* a fost detectată în singurul eșantion FN la retestarea cu FilmArray RP2plus.
- <sup>p</sup> *B. pertussis* a fost detectată la ambele eșantioane FN și FP folosind o metodă moleculară independentă.
- <sup>q</sup> *C. pneumoniae* a fost detectată în singurul eșantion FP, folosind o metodă moleculară independentă.
- <sup>r</sup> *M. pneumoniae* a fost detectată în singurul eșantion FN la retestarea cu FilmArray RP2plus. *M. pneumoniae* a fost detectată la toate cele cinci eșantioane FP la investigarea discrepanțelor; trei cazuri au fost detectate folosind o metodă moleculară independentă și două au fost identificate la retestarea prin metoda comparativă.

FilmArray RP2plus a raportat un total de 245 de eșantioane cu detecții sesizabile ale mai multor organisme (15,2% dintre toate probele, 245/1612 și 24,0% dintre probele eșantioanele, 245/1020; Tabelul 11). Majoritatea detecțiilor multiple (190/245; 77,6%) au inclus două organisme, în timp ce 20,0% (49/245) au inclus trei organisme, 1,6% (4/245) au inclus patru organisme, 0,4% (1/245) au inclus cinci organisme și 0,4% (1/245) au inclus șase organisme. Din cele 245 de eșantioane cu detecții multiple, 124 (50,6%; 124/245) au fost în concordanță cu metodele comparative. O sută douăzeci și una (121) de eșantioane (49,4%; 121/245) au inclus unul sau mai multe organisme care nu fuseseră detectate prin metodele comparative (rezultate fals pozitive).

Cele trei organisme cu prevalența cea mai ridicată la detecțiile multiple au fost și cele cel mai frecvent întâlnite în cadrul studiului per total (HRV/EV, RSV și adenovirusul). Detecțiile multiple cu cea mai ridicată prevalență (≥ 5 cazuri) sunt prezentate în Tabelul 12.

**Tabelul 11. Prevalența analizilor în Detecțiile multiple, conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus**

Analit	Prevalența în Detecțiile multiple (N=245)	
<b>Virusi</b>		
Adenovirus	85	34,7%
CoV-229E	6	2,4%
CoV-HKU1	41	16,7%
CoV-NL63	31	12,7%
CoV-OC43	19	7,8%
hMPV	33	13,5%
HRV/EV	150	61,2%
FluA H1	0	0%

FluA H1-2009	9	3,7%
FluA H3	2	0,8%
FluB	6	2,4%
MERS-CoV	0	0%
PIV1	5	2,0%
PIV2	15	6,1%
PIV3	21	8,6%
PIV4	12	4,9%
RSV	105	42,9%
<b>Bacterii</b>		
<i>B. paraptussis</i> (IS 1001)	6	2,4%
<i>B. pertussis</i> (ptxP)	0	0%
<i>C. pneumoniae</i>	1	0,4%
<i>M. pneumoniae</i>	7	2,9%

Cea mai prevalentă detecție multiplă a fost cea a adenovirusului cu HRV/EV (1,9% din totalul eșantioanelor; 30/1612), urmată de HRV/EV cu RSV (1,4% din totalul eșantioanelor; 22/1612); după cum menționam anterior, acestea au fost și organismele cel mai frecvent detectate în cadrul studiului.

Tabelul 12. Combinații de detecții multiple (≥ 5 cazuri), conform determinărilor efectuate cu FilmArray RP2plus

Combinații de detecții multiple distincte			Totalul detecțiilor multiple	Număr de eșantioane cu detecții fals pozitive	Analit (analizi) fals pozitiv(i) <sup>a</sup>
Analitul 1	Analitul 2	Analitul 3			
Adenovirus	HRV/EV		30	15	Adenovirus (15), HRV/EV (1)
HRV/EV	RSV		22	7	HRV/EV (3), RSV (4)
CoV-HKU1	RSV		13	7	CoV-HKU1 (4), RSV (3)
CoV-NL63	RSV		13	3	CoV-NL63 (2), RSV (1)
HRV/EV	PIV2		11	7	HRV/EV (6), PIV2 (2)
HRV/EV	PIV3		11	6	HRV/EV (3), PIV3 (4)
Adenovirus	RSV		10	5	Adenovirus (4), RSV (1)
Adenovirus	HRV/EV	RSV	9	5	Adenovirus (2), HRV/EV (3), RSV (1)
CoV-NL63	HRV/EV		8	2	CoV-NL63 (2)
CoV-HKU1	HRV/EV		5	2	CoV-HKU1 (1), HRV/EV (1)
CoV-OC43	HRV/EV		5	3	HRV/EV (3)
hMPV	HRV/EV		5	1	HRV/EV

<sup>a</sup> Dintre cei 67 de analizi discrepanți (din totalul de 293 de analizi), 32 (47,8%) au fost observați în eșantion la investigarea discrepanțelor; 22/67 (32,8%) au fost observați folosind o metodă moleculară independentă 13/67 (19,4%) au fost observați la retestarea prin metoda comparativă.

Rata totală de succes pentru testările inițiale ale eșantioanelor în cadrul studiului prospectiv a fost de 99,3% (1611/1623); 12 teste au eșuat (unul din cauza testării incomplete, unul din cauza unei erori a dispozitivului și zece din cauza eșecurilor la control). Două teste (2/1623; 0,1%) nu au finalizat procedura inițială, determinând o rată de succes a dispozitivului de 99,9% (1621/1623) pentru testele inițiale ale eșantioanelor. Ambele eșantioane au permis reluarea testării și s-au obținut rezultate valabile după o singură retestare. Zece teste (10/1621; 0,6%) nu au generat controale valabile ale pungilor, determinând o rată de succes a controlului pungilor de 99,4% (1611/1621) pentru procedurile finalizate aferente testelor inițiale ale eșantioanelor. Nouă dintre cele 10 eșantioane nevalide au putut fi retestate și au generat rezultate de control valabile după o singură retestare; una nu a putut fi retestată din cauza volumului insuficient al eșantionului.

## Testarea eșantioanelor arhivate preselectate

O parte dintre analiții de pe FilmArray RP2*plus* au prezentat o prevalență redusă și nu au fost întâlniți în volume suficient de mari pe parcursul studiului prospectiv pentru a oferi o evaluare adecvată a performanțelor sistemului. Pentru a suplimenta rezultatele studiului clinic prospectiv, s-a efectuat o evaluare a eșantioanelor retrospective preselectate, în cadrul BioFire. Aceste eșantioane au fost NPS arhivate în eșantioane VTM selectate pentru că generaseră anterior rezultate pozitive pentru unul dintre următorii analiți: coronavirus 229E, influenza A H1, influenza A H3, influenza B, virusul paragripal 1, virusul paragripal 4, *Bordetella parapertussis*, *B. pertussis*, și *Chlamydia pneumoniae*. S-a pornit, de asemenea, de la ipoteza unei prevalențe reduse a virusului paragripal 2, virusului paragripal 3, și *Mycoplasma pneumoniae* conform datelor BioFire colectate în sezonul bolilor respiratorii 2015–2016, motiv pentru care testele pe probe arhivate au fost efectuate și pentru acești analiți și au fost incluse în datele de studiu (deși, în final, volumul acestora nu s-a dovedit a fi mai mare în cadrul studiului clinic prospectiv).

**NOTĂ:** Testele pentru MERS-CoV pe eșantioanele arhivate sunt prezentate separat. Pentru informații privind rezultatele MERS-CoV pe eșantioanele arhivate, consultați Tabelul 15.

Un total de 217 eșantioane clinice arhivate retrospective preselectate au fost inițial primite spre testare în cadrul acestui studiu retrospectiv. Anterior testării cu FilmArray RP2*plus*, a fost verificată compoziția/integritatea eșantioanelor prin intermediul unor metode moleculare de confirmare (PCR urmată de secvențierea bidirecțională pentru *B. parapertussis* sau un panel de patogeni respiratori aprobat de FDA).

Eșantioanele au fost împărțite în două grupuri diferite pentru testarea pe baza metodei de confirmare relevante: toate eșantioanele cu analiți conform metodei comparative a panelului multiplex al patogenilor respiratori aprobat de FDA au fost incluse în Grupul 1, iar eșantioanele cu *B. parapertussis* au fost incluse în Grupul 2. Eșantioane NPS negative au fost, de asemenea, incluse în fiecare grup pentru testare.

Metoda comparativă a panelului multiplex al patogenilor respiratori aprobat de FDA a fost efectuată doar pe 197 dintre cele 217 eșantioane clinice retrospective preselectate arhivate (Grupul 1). Unul dintre cele 197 de eșantioane a fost exclus din analiza de performanță din cauza unei proceduri FilmArray RP2*plus* cu un volum insuficient pentru retestare. De asemenea, două dintre cele 197 de eșantioane au fost excluse din analiza performanței deoarece nu s-a obținut un rezultat de confirmare valabil prin intermediul metodei de confirmare a panelului multiplex al patogenilor respiratori aprobat de FDA, iar volumul eșantioanelor a fost insuficient pentru a permite retestarea: o procedură comparativă a fost incompletă, iar cealaltă a eșuat la control. O metodă comparativă și rezultate FilmArray RP2*plus* valabile au fost obținute pentru 194 dintre aceste 197 de eșantioane arhivate (Grupul 1).

Testele comparative PCR urmate de secvențierea bidirecțională pentru *B. parapertussis* au fost efectuate doar pe 20 dintre cele 217 eșantioane clinice retrospective preselectate arhivate (Grupul 2). Metoda comparativă a panelului multiplex al patogenilor respiratori aprobat de FDA nu a fost aplicată în cazul eșantioanelor din Grupul 2. O metodă comparativă și rezultate FilmArray RP2*plus* valabile au fost obținute 20 dintre aceste 20 de eșantioane arhivate.

Un rezumat al informațiilor demografice disponibile pentru aceste 214 eșantioane arhivate este disponibil în Tabelul 13.

**Tabelul 13. Rezumatul informațiilor demografice disponibile pentru toate eșantioanele valabile arhivate**

Total eșantioane		214
Sex	Feminin (%)	75 (35%)
	Masculin (%)	81 (38%)
	Necunoscut	58 (27%)
Intervalul de vârstă	≤ 5 ani	78 (36%)
	6–21 ani	46 (21%)
	22–49 ani	13 (6%)
	Peste 50 ani	19 (9%)
	Necunoscut	58 (27%)

Toate eșantioanele pozitive arhivate din Grupul 1 și Grupul 2 (conform determinărilor de la laboratorul sursă) care nu au fost confirmate prin metoda comparativă relevantă au fost excluse din calculele ulterioare pentru fiecare dintre analiții relevanți.

Datele de performanță FilmArray RP2*plus* și ale metodelor comparative în testarea eșantioanelor retrospective sunt prezentate în Tabelul 14, grupate după analit.

Tabelul 14. Rezumatul datelor de performanță a FilmArray RP2*plus* în testarea probelor arhivate

Analit	Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
	AP/(AP + FN)	%	95% II	AN/(AN + FP)	%	95% II
<b>Virusi</b>						
Adenovirus	0/0	0	Nu este cazul	189/194	97,4	94,1–98,9
CoV- 229E <sup>a</sup>	15/15	100	79,6–100	175/175	100	97,9–100
CoV-HKU1	0/0	0	Nu este cazul	194/194	100	98,1–100
CoV-NL63	2/2	100	34,2–100	192/192	100	98,0–100
CoV-OC43	0/0	0	Nu este cazul	194/194	100	98,1–100
hMPV	1/1	100	20,7–100	192/193	99,5	97,1–99,9
HRV/EV	18/19	94,7	75,4–99,1	168/175	96,0	92,0–98,0
Influenza A	22/22	100	85,1–100	172/172	100	97,8–100
Influenza A H1	3/3	100	43,9–100	191/191	100	98,0–100
Influenza A 2009-H1	1/1	100	20,7–100	193/193	100	98,0–100
Influenza A H3	18/18	100	82,4–100	176/176	100	97,9–100
Influenza B <sup>b</sup>	16/16	100	80,6–100	177/177	100	97,9–100
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	0/0	0	Nu este cazul	177/177	100	97,9–100
Virusul paragripal 1	16/16	100	80,6–100	178/178	100	97,9–100
Virusul paragripal 2 <sup>c</sup>	16/16	100	80,6–100	177/177	100	97,9–100
Virusul paragripal 3	17/17	100	81,6–100	175/177	98,9	96,0–99,7
Virusul paragripal 4	17/17	100	81,6–100	174/177	98,3	95,1–99,4
RSV	2/2	100	34,2–100	191/192	99,5	97,1–99,9
<b>Bacterii</b>						
<i>Bordetella paraptussis</i> (IS 1001) <sup>d</sup>	16/16	100	80,6–100	4/4	100	51,0–100
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) <sup>e</sup>	25/26	96,2	81,1–99,3	160/162	98,8	95,6–99,7
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>f</sup>	17/17	100	81,6–100	176/176	100	97,9–100
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>g</sup>	16/16	100	80,6–100	171/173	98,8	95,9–99,7

<sup>a</sup> Patru dintre cele 19 eșantioane arhivate identificate drept pozitive la CoV-229E de către laboratorul sursă nu au fost confirmate prin metoda comparativă și, prin urmare, au fost excluse din calculul performanței pentru CoV-229E.

<sup>b</sup> Unul dintre cele 17 eșantioane arhivate identificate drept pozitive la Influenza B de către laboratorul sursă nu a fost confirmat prin metoda comparativă și, prin urmare, a fost exclus din calculul performanței pentru Influenza B.

<sup>c</sup> Unul dintre cele 17 eșantioane arhivate identificate drept pozitive la Virusul paragripal 2 de către laboratorul sursă nu a fost confirmat prin metoda comparativă și, prin urmare, a fost exclus din calculul performanței pentru Virusul paragripal 2.

<sup>d</sup> Testele comparative PCR pentru *B. paraptussis* urmate de cele de secvențiere au fost efectuate doar pe 20 dintre eșantioanele arhivate (Grupul 2). Metoda comparativă pentru ceilalți analiți nu a fost efectuată pe aceste 20 de eșantioane.

<sup>e</sup> Șase dintre cele 31 de eșantioane arhivate identificate drept pozitive la *B. pertussis* de către laboratorul sursă nu au fost confirmate prin metoda comparativă și, prin urmare, au fost excluse din calculul performanței pentru *B. pertussis*.

<sup>f</sup> Unul dintre cele 17 eșantioane arhivate identificate drept pozitive la *C. pneumoniae* de către laboratorul sursă nu a fost confirmat prin metoda comparativă și, prin urmare, au fost excluse din calculul performanței pentru *C. pneumoniae*.

<sup>g</sup> Cinci dintre cele 21 de eșantioane arhivate identificate drept pozitive la *M. pneumoniae* de către laboratorul sursă nu au fost confirmate prin metoda comparativă și, prin urmare, au fost excluse din calculul performanței pentru *M. pneumoniae*.

Eșantioanele NPS arhivate din cele trei cazuri confirmate de infecție cu MERS-CoV au fost evaluate cu FilmArray RP2*plus*. Eșantioanele au fost inițial identificate ca pozitive la MERS-CoV prin intermediul a două teste rRT-PCR având drept țintă upE și ORF1A în timpul epidemiei din de MERS-CoV din Coreea de Sud din 2015. Concordanța procentuală pozitivă (PPA) a rezultatelor FilmArray RP2*plus* cu rezultatele anterioare a fost de 100%.

Tabelul 15. Rezumatul performanțelor FilmArray RP2*plus* pentru MERS-CoV pe probele arhivate

Analit	PPA		
	AP/(AP + FN)	%	95% II
MERS-CoV	3/3	100	43,8–100

## Testarea probelor artificiale

Influenza A H1 și MERS-CoV sunt atât de rare încât eforturile de testare atât pe probele prospective, cât și pe cele arhivate au fost insuficiente pentru evaluarea performanțelor sistemului. Pentru a completa datele prospective și cele retrospective, s-a efectuat o evaluare a eșantioanelor artificiale. Eșantioanele clinice artificiale au fost preparate folosind probe NPS reziduale cu rezultate anterioare negative conform panelului multiplex al patogenilor respiratori aprobat de FDA (aceiași test ca și cel utilizat în cazul metodei comparative a fost folosit pentru evaluările clinice prospective și retrospective) la laboratorul sursă. Eșantioanele au fost îmbogățite cu influenza A H1 și MERS-CoV inactiv la niveluri clinic relevante (cuprinse între 2x–1000x LoD și, respectiv, 0,2–1000x LoD) și au fost randomizate alături de eșantioanele negative (neîmbogățite), astfel încât starea analitului fiecărui eșantion artificial a fost necunoscută utilizatorilor care au efectuat testele. Rezultatele testelor FilmArray RP2*plus* pe eșantioanele artificiale sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16. Performanțe FilmArray RP2*plus* folosind probele artificiale

Analit	Sensibilitate/PPA			Specificitate/NPA		
	AP/(AP + FN)	%	95% II	AN/(AN + FP)	%	95% II
Influenza A H1	47/48 <sup>a</sup>	97,9	89,1–99,6	50/50	100	92,9–100
MERS-CoV <sup>b</sup>	50/50	100	92,9–100	50/50	100	92,9–100

<sup>a</sup> Eșantionul FN a fost îmbogățit cu influenza A/Weiss/43; această tulpină a fost detectată în toate celelalte concentrații. Două eșantioane (de asemenea îmbogățite cu A/Weiss/43) au prezentat un rezultat Influenza A Equivocal (Influenza A Echivoc) sau Influenza A H1 Equivocal (Influenza A H1 Echivoc) și au fost excluse din calculul performanței pentru Influenza A H1.

<sup>b</sup> BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), EMC/2012, inactivat prin căldură, NR-50171.

## Limita de detecție

Limita de detecție (LoD) pentru analiții FilmArray RP2*plus* a fost estimată prin testarea diluțiilor de probe artificiale cu concentrații cunoscute de organisme. LoD a fost confirmată prin testarea a 20 de replicări pe FilmArray 2.0 și 20 de replicări pe FilmArray Torch. LoD a fost confirmată dacă organismul a fost detectat în cel puțin 19 dintre cele 20 de replicări testate (19/20 = 95%). LoD confirmată pentru fiecare analit FilmArray RP2*plus* este prezentată în Tabelul 17, cu o valoare LoD echivalentă la testarea pe sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch. LoD a fost determinată pe baza cuantificării fiecărei culturi în unități viabile, însă o concentrație LoD corespunzătoare aproximativă pentru copiile ADN sau ARN/ml a fost calculată pe baza unui test PCR cantitativ pentru fiecare analit.

Tabelul 17. Rezumatul Limitei de detecție (LoD) pentru analiții FilmArray RP2*plus*

Analit RP2 <i>plus</i>	Izolată	Concentrație LoD	FilmArray 2.0	FilmArray Torch
<b>Virusi</b>				
Adenovirus <sup>a</sup>	Specia A, Serotipul 18 ATCC VR-19	5,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 7,6E+03 copii/ml	20/20 100%	19/20 95%
	Specia B, Serotipul 7A Zeptomatrix 0810021CF	5,0E–02 TCID <sub>50</sub> /ml 3,9E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%



Analit RP2plus	Izolată	Concentrație LoD	FilmArray 2.0	FilmArray Torch
Coronavirus 229E	Specia C, Serotipul 2 ATCC VR-846	2,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 3,7E+01 copii/ml	19/20 95%	20/20 100%
	Specia D, Serotipul 37 Zeptomatrix 0810119CF	5,0E-02 TCID <sub>50</sub> /ml 9,0E+00 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
	Specia E, Serotipul 4a Carolina de Sud/2004, UIRF	1,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml 3,0E+03 copii/ml	19/20 95%	19/20 95%
	Specia F, Serotipul 41 Tak, ATCC VR-930	1,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 1,2E+02 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
	ATCC VR-740	4,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 6,5E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Coronavirus HKU1 <sup>b</sup>	Eșantion clinic	2,0E+03 copii ARN/ml <sup>b</sup>	20/20 100%	20/20 100%
Coronavirus NL63	BEI NR-470	2,5E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 5,4E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Coronavirus OC43	ATCC VR-759	3,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml 5,6E+02 copii/ml	19/20 95%	20/20 100%
Metapneumovirusul uman	16, Tipul A1 IA10-2003 Zeptomatrix 0810161CF	1,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml 1,2E+03 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Rinovirusul/Enterovirusul uman <sup>a</sup>	Rinovirusul uman Tipul 1A Zeptomatrix 0810012CFN	1,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 3,8+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
	Enterovirusul D68 ATCC VR-1823	3,0E+02 TCID <sub>50</sub> /ml 2,6E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Influenza A H1	Influenza A H1N1 A/Noua Caledonie/20/99 Zeptomatrix 0810036CF	1,0E+03 TCID <sub>50</sub> /ml 1,4E+02 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Influenza A H1-2009	Influenza A H1N1 pdm A/Porcina/NY/03/2009 Zeptomatrix 0810249CF	5,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 3,3E+02 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Influenza A H3	Influenza H3N2 A/Port Chalmers/1/73 ATCC VR-810	1,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 2,1E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Influenza B	B/FL/04/06 Zeptomatrix 0810255CF	5,0E+00 TCID <sub>50</sub> /mL 3,4E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) <sup>c</sup>	EMC/2012 (inactivat prin căldură) BEI NR-50171 <sup>c</sup>	2,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+02 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Virusul paragripal 1	Tip 1 Zeptomatrix 0810014CF	5,0E+00 TCID <sub>50</sub> /mL 1,0E+03 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Virusul paragripal 2	Tip 2 Zeptomatrix 0810015CF	5,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 3,0E+01 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Virusul paragripal 3	Tip 3 Zeptomatrix 0810016CF	2,5E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 3,8E+01 copii/ml	19/20 95%	20/20 100%
Virusul paragripal 4	Tipul 4a Zeptomatrix 0810060CF	5,0E+01 TCID <sub>50</sub> /mL 1,6E+03 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%
Virusul sincițial respirator (RSV)	Tip A Zeptomatrix 0810040ACF	2,0E-02 TCID <sub>50</sub> /ml 9,0E+00 copii/ml	19/20 95%	20/20 100%
<b>Bacterii</b>				
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS 1001) <sup>d</sup>	A747 Zeptomatrix 0801461	4,1E+01 UFC/ml 6,0E+01 IS 1001 copii/ml <sup>e</sup>	20/20 100%	19/20 95%
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	A639 Zeptomatrix 0801459	1,0E+03 UFC/ml	20/20 100%	20/20 100%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	TW183 ATCC VR-2282	1,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 6,6E+01 copii/ml	20/20 100%	19/20 95%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129 Zeptomatrix 0801579	1,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml 4,6E+02 copii/ml	20/20 100%	20/20 100%

<sup>a</sup> Este posibil ca diferențele în concentrația LoD dintre speciile de Adenovirus (5,0E-02 – 1,0E+01 TCID<sub>50</sub>/ml) și între Rinovirusul uman și Enterovirus (1,0E-01 – 3,0E+02 TCID<sub>50</sub>/ml) să nu indice diferențele reale ale LoD sau detecția diferitelor specii sau serotipuri, ci, mai degrabă, variabilitatea metodei de măsurare TCID<sub>50</sub> și/sau determinarea copiilor/ml prin diferite teste specifice speciilor pentru virușii diferiți din punct de vedere genetic.

<sup>b</sup> Un virus Coronavirus HKU1 izolat prin cultură nu a fost disponibil pentru testare. LoD pentru Coronavirusul HKU1 a fost, prin urmare, determinată prin testarea diluțiilor unui eșantion clinic NPS cunoscut drept conținând virusul. Cantitatea de ARN viral din eșantion (în copii ARN/ml) a fost determinată prin RT-PCR în timp real, comparativ cu o curbă standard.

<sup>c</sup> BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), EMC/2012, inactivat prin căldură, NR-50171.

<sup>d</sup> Secvențele IS 1001 pot fi prezente în mai mult de o copie per celulă, astfel încât relația dintre UFC/ml și copii/ml poate diferi de la o tulpină la alta și de la o cultură la alta. LoD a fost determinată pe baza numărului de copii al IS 1001 măsurat printr-un test PCR cantitativ independent în timp real.

**Notă:** Concentrațiile LoD ale virușilor și bacteriilor obligat intracelulare (*C. pneumoniae* și *M. pneumoniae*) în cultură sunt indicate în unități de TCID<sub>50</sub> (50% Doze infecțioase de cultură de țesut). TCID<sub>50</sub> nu este un sistem direct de numărare a virușilor sau celulelor, însă este un sistem indirect de măsurare a concentrației virale sau bacteriologice în funcție de infecțiozitate și citotoxicitate și, prin urmare, variază considerabil în funcție de tehnică și de metodologie (inclusiv tipul de celule, mediile și condițiile de cultură, citotoxicitatea virusului, etc.). Efectuarea determinărilor referitoare la sensibilitatea relativă a diferitelor teste moleculare de detectare a virușilor și bacteriilor pe baza valorilor LoD măsurate în TCID<sub>50</sub>/ml nu este adecvată. Concentrațiile sunt prezentate și în estimările copiilor/ml bazate pe testele PCR cantitative (qPCR). Vă rugăm să rețineți că acuratețea testelor qPCR poate fi afectată și de condițiile de test și de variația secvenței între tulpini.

## Comparație privind detecția MERS-CoV

A fost comparată capacitatea de detecție a MERS-CoV a FilmArray RP2*plus* și a unui test PCR în timp real pentru MERS-CoV cu marcaj CE și Autorizație FDA pentru utilizare în caz de urgență (EUA).

Probele artificiale cu conținut de MERS-CoV inactivat prin căldură (EMC/2012; BEI NR-50171) în mediu de transport au fost pregătite la 100 × FilmArray RP2*plus* LoD (200 TCID<sub>50</sub>/ml sau aproximativ 1,3E+04 copii/ml) și diluate în serie de zece ori pentru niveluri de testare superioare, echivalente și inferioare LoD. Au fost testate cinci replicări pentru fiecare diluție cu ambele sisteme, conform instrucțiunilor de utilizare relevante.

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 18, cu rezultatul MERS-CoV obținut cu FilmArray RP2*plus* și rezultatele individuale de testare MERS1 și MERS2 pentru fiecare replicare, precum și valorile Cq și rezultatele pentru testele pe *Ținta 1* și *Ținta 2* evaluate în comparație cu testul PCR în timp real disponibil pe piață.

**Tabelul 18. FilmArray RP2*plus* comparativ cu un test PCR în timp real pentru MERS-CoV cu marcaj CE și Autorizație FDA pentru utilizare în caz de urgență (EUA)**

Concentrația de testare (×LoD RP2 <i>plus</i> )	Replicare	FilmArray RP2 <i>plus</i>			PCR în timp real MERS-CoV (CE-IVD/EUA)			
		MERS-CoV Rezultat	MERS1	MERS2	Țintă 1 Cq	Țintă 1 Rezultat	Țintă 2 Cq	Țintă 2 Rezultat
2,0E+02 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+04 copii/ml (100×LoD)	1	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	27,12	POZ.	26,37	POZ.
	2	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	27,00	POZ.	26,29	POZ.
	3	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	27,29	POZ.	26,67	POZ.
	4	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	27,85	POZ.	27,18	POZ.
	5	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	27,25	POZ.	26,66	POZ.
2,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+03 copii/ml (10×LoD)	1	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	30,96	POZ.	30,45	POZ.
	2	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	30,51	POZ.	30,07	POZ.
	3	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	30,28	POZ.	29,70	POZ.
	4	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	30,16	POZ.	29,59	POZ.
	5	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	30,19	POZ.	29,62	POZ.
2,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+02 copii/ml (1×LoD)	1	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	33,69	POZ.	33,14	POZ.
	2	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	33,21	POZ.	32,65	POZ.
	3	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	33,80	POZ.	33,48	POZ.
	4	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	33,53	POZ.	33,03	POZ.
	5	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	33,58	POZ.	33,01	POZ.

Concentrația de testare (×LoD RP2plus)	Replicare	FilmArray RP2plus			PCR în timp real MERS-CoV (CE-IVD/EUA)			
		MERS-CoV Rezultat	MERS1	MERS2	Țintă 1 Cq	Țintă 1 Rezultat	Țintă 2 Cq	Țintă 2 Rezultat
2,0E-01 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+01 copii/ml (0,1×LoD)	1	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	37,61	POZ.	36,46	POZ.
	2	Equivocal (Echivoc)	NEG.	POZ.	36,47	POZ.	35,81	POZ.
	3	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	37,40	POZ.	36,85	POZ.
	4	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	37,19	POZ.	35,34	POZ.
	5	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	38,38	POZ.	36,09	POZ.
2,0E-02 TCID <sub>50</sub> /ml 1,3E+00 copii/ml (0,01×LoD)	1	Not Detected (Nedetectat)	NEG.	NEG.	-	NEG.	-	NEG.
	2	Equivocal (Echivoc)	POZ.	NEG.	-	NEG.	-	NEG.
	3	Not Detected (Nedetectat)	NEG.	NEG.	-	NEG.	38,80	POZ.
	4	Detected (Detectat)	POZ.	POZ.	39,12	POZ.	38,97	POZ.
	5	Equivocal (Echivoc)	POZ.	NEG.	-	NEG.	-	NEG.

## Reactivitatea analitică (includerea)

Reactivitatea analitică (includerea) a fost evaluat printr-o colecție de 178 de izolate sau eșantioane clinice care reprezintă diversitatea temporală și geografică a analișilor FilmArray RP2plus, inclusiv speciile, tulpinile, serotipurile sau genotipurile relevante. Toate izolatele testate au fost detectate de FilmArray RP2plus la concentrații de până la 10× LoD. Dacă acest lucru a fost posibil, s-a utilizat analiza *in silico* a datelor secvențiale pentru efectuarea unor predicții referitoare la reactivitatea testului la tulpini sau serotipuri mai puțin frecvente care nu au fost testate, dar care ar putea fi detectate cu FilmArray RP2plus (Tabelul 19–Tabelul 30).

Testele RP2plus influența A reacționează variabil cu virușii influența A non-umani și rareori cu virușii influența A care nu sunt H1, H1-2009 sau H3; producând, în general, rezultate Influența A Equivocal (Influența A Echivoc) sau Influența A (no subtype detected) (Influența A (niciun subtip detectat)).

Notă: Se estimează că testele FilmArray RP2plus pentru Influența A (subtip) și Influența B reacționează cu virusurile atenuate utilizate în vaccinuri.

Tabelul 19. Izolatele de adenovirus testate și detectate cu FilmArray RP2plus

Specia <sup>a</sup>	Serotipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locție/an]	xLoD detectată	Rezultat
A	12	ATCC VR-863	[Huie/Massachusetts]	3x	Adenovirus Detected (Adenovirus detectat)
	18	ATCC VR-19	[Washington DC/1954]	1x	
	31	Zeptomatrix 0810073CF	-	3x	
B	3	Zeptomatrix 0810062CF	-	3x	
	7A	Zeptomatrix 0810021CF	-	1x	
	7d/d2	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Iowa/2001]	3x	
	7h	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Iowa/1999]	3x	
	11	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Wisconsin/2005]	3x	
	14	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Missouri/2005]	3x	
	16	ATCC VR-17	[CH.79/Arabia Saudită/1955]	3x	
	21	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Missouri/2005]	3x	
	34	ATCC VR-716	[Compton/1972]	3x	
	35	ATCC VR-718	[Holden]	3x	
	50	ATCC VR-1602	[Wan/Amsterdam/1988]	3x	
C	1	Zeptomatrix 0810050CF	-	3x	
	2	ATCC VR-846	[Adenoid 6]	1x	
	5	Zeptomatrix 0810020CF	-	3x	
	6	ATCC VR-6	[Tonsil 99/Washington DC]	3x	
D	8	Zeptomatrix 0810069CF	-	3x	
	20	Zeptomatrix 0810115CF	-	3x	
	37	Zeptomatrix 0810119CF	-	1x	

Specia <sup>a</sup>	Serotipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locție/an]	xLoD detectată	Rezultat
E	4a	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Carolina de Sud/2004]	1x	
	4	Zeptomatrix 0810070CF	-	3x	
F	40	Zeptomatrix 0810084CF	-	3x	
		NCPV 0101141v	-	3x	
	41	ATCC VR-930	[Tak/73-3544/Olanda/1973]	1x	
		Zeptomatrix 0810085CF	-	3x	

<sup>a</sup> Conform analizei *in silico* pe secvențele disponibile, se estimează că FilmArray RP2plus reacționează și cu Adenovirusul B55, C57, serotipurile din specia D și G52.

**Tablelul 20. Izolatele/Eșantioanele de coronavirus testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Tipul de coronavirus	Cod/sursă izolat	[Locție/an]	xLoD detectată	Rezultat
MERS-CoV <sup>a</sup>	BEI NR-50171 <sup>b</sup>	EMC/2012 [Arabia Saudită/2012]	1x	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV))
229E	ATCC VR-740	-	1x	Coronavirus 229E
	Zeptomatrix 0810229CF	-	3x	
HKU1	Eșantion clinic	[Utah/2015]	1x	Coronavirus HKU1
	Eșantion clinic	[Utah/2015]	3x	
	Eșantion clinic	[Utah/2015]	3x	
	Eșantion clinic	[Carolina de Sud/2010]	3x	
	Eșantion clinic	[Detroit/2010]	3x	
NL63	BEI NR-470 <sup>c</sup>	[Amsterdam/2003]	1x	Coronavirus NL63
	Zeptomatrix 0810228CF	-	3x	
OC43	ATCC VR-759 <sup>d</sup>	-	1x	Coronavirus OC43
	Zeptomatrix 0810024CF	-	3x	

<sup>a</sup> De asemenea, s-a demonstrat că FilmArray RP2plus reacționează cu MERS-CoV în eșantioanele clinice NPS prelevate în timpul epidemiei din Coreea de Sud din 2015 (consultați Rezumatul privind performanțele de detectare a MERS-CoV de mai sus).

<sup>b</sup> Virus inactivat prin căldură obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), EMC/2012, inactivat prin căldură, NR-50171.

<sup>c</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavirusul uman NL63, NR-470.

<sup>d</sup> Cod componentă suspendată; a se vedea ATCC VR-1558.

**Tablelul 21. Izolate de Metapneumovirus uman testate și detectate de FilmArray RP2plus**

Genotipul	Serotipul	Cod/sursă izolat	[Locție/an]	xLoD detectată	Rezultat
A1	16	Zeptomatrix 0810161CF	[Iowa10/2003]	1x	Human Metapneumovirus (Metapneumovirusul uman)
	9	Zeptomatrix 0810160CF	[Iowa3/2002]	3x	
A2	20	Zeptomatrix 0810163CF	[Iowa14/2003]	3x	
	27	Zeptomatrix 0810164CF	[Iowa27/2004]	3x	
B1	3	Zeptomatrix 0810156CF	[Peru2/2002]	3x	
	5	Zeptomatrix 0810158CF	[Peru3/2003]	3x	
	13	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Iowa7/2003]	3x	
B2	4	Zeptomatrix 0810157CF	[Peru1/2002]	3x	
	8	Zeptomatrix 0810159CF	[Peru6/2003]	3x	
	18	Zeptomatrix 0810162CF	[Iowa18/2003]	3x	
	22	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Iowa16/2003]	3x	

**Tablelul 22. Izolate de Rinovirus uman și Enterovirus testate și detectate de FilmArray RP2plus**

Specii	Serotipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locție/an]	xLoD detectată	Rezultat
<b>Rinovirusul uman</b>					
A	1	Zeptomatrix 0810012CFN	[1A]	1x	Rinovirusul/Enterovirusul uman
	2	ATCC VR-482	[HGP]	3x	
	7	ATCC VR-1601	[68-CV11]	3x	
	16	ATCC VR-283	[11757/Washington DC/1960]	3x	
	34	ATCC VR-507 <sup>a</sup>	[137-3]	3x	
	57	ATCC VR-1600	[Ch47]	3x	
	77	ATCC VR-1187	[130-63]	3x	
	85	ATCC VR-1195	[50-525-CV54]	3x	
B	3	ATCC VR-483	[FEB]	3x	
	14	ATCC VR-284	[1059/Carolina de Sud/1959]	3x	
	17	ATCC VR-1663	[33342/Carolina de Nord/1959]	3x	

Specii	Serotipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locatie/an]	xLoD detectată	Rezultat
	27	ATCC VR-1137	[5870]	3x	
	42	ATCC VR-338	[56822]	3x	
	83	ATCC VR-1193	[Baylor 7]	3x	
<b>Enterovirus</b>					
A	Virusul Coxsackie 10	ATCC VR-168	[NY/1950]	3x	Rinovirusul/Enterovirusul uman
	Enterovirus 71	ATCC VR-1432	[H]	3x	
B	Virusul Coxsackie A9	Zeptomatrix 0810017CF	-	3x	
	Virusul Coxsackie B3	Zeptomatrix 0810074CF	-	3x	
	Virusul Coxsackie B4	Zeptomatrix 0810075CF	-	3x	
	Ecovirus 6	Zeptomatrix 0810076CF	-	3x	
	Ecovirus 9	Zeptomatrix 0810077CF	-	3x	
C	Virusul Coxsackie A21	ATCC VR-850	[Kuykendall/California/1952]	3x	
	Virusul Coxsackie A24	ATCC VR-583	[DN-19/Texas/1963]	3x	
D	68	ATCC VR-1823	[US/MO/2014-18947]	1x	

<sup>a</sup> Cod componentă suspendată; a se vedea ATCC VR-1365.

**Tabelul 23. Izolatele de Influenza A testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Tip	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locatie/an]	xLoD detectată	Rezultat	
H1N1	Uman	Zeptomatrix 0810036CF	[Noua Caledonie/20/1999]	1x	Influenza A H1
		ATCC VR-219	[NWS/1933]	3x	
		ATCC VR-95	[PR/8/1934]	10x <sup>a</sup>	
		ATCC VR-96	[Weiss/1943]	3x	
		ATCC VR-97	[FM/1/1947]	3x	
		ATCC VR-98	[Mal/302/1954]	3x	
		ATCC VR-546	[Denver/1/1957]	3x	
		Zeptomatrix 0810036CFN	[Insulele Solomon/03/2006]	3x	
	Zeptomatrix 0810244CF	[Brisbane/59/2007]	3x		
	Porcină	ATCC VR-333	[A/Porcină/Iowa/15/1930]	3x	
ATCC VR-99		[A/Porcină/1976/1931]	3x		
	ATCC VR-897	[A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1)]	10x <sup>a</sup>		
H1N2	Recombinare	BEI NR-9677 <sup>b</sup>	[Kilbourne F63, A/NWS/1934 (HA) x A/Institutul Rockefeller/5/1957 (NA)]	3x	
H1N1 pdm09	Uman	Zeptomatrix 0810249CFN	[Porcină NY/03/2009]	1x	Influenza A H1-2009
		Zeptomatrix 0810248CFN	[Porcină NY/01/2009]	3x	
		Zeptomatrix 0810109CFN	[Porcină NY/02/2009]	3x	
		Zeptomatrix 0810109CFJ	[Canada/6294/2009]	3x	
		Zeptomatrix 0810165CF	[California/07/2009]	3x	
		Zeptomatrix 0810166CF	[Mexic/4108/2009]	3x	
		BEI NR-19823 <sup>c</sup>	[Olanda/2629/2009]	3x	
		BEI NR-44345 <sup>d</sup>	[Hong Kong/H090-761-V1(0)/2009]	10x <sup>e</sup>	
BEI NR-42938 <sup>f</sup>	[Georgia/F32551/2012]	3x			
H3N2	Uman	ATCC VR-810	[Port Chalmers/1/1973]	1x	Influenza A H3
		ATCC VR-776	[Alice (vaccin viu atenuat)]	3x	
		Zeptomatrix 0810238CF	[Texas/50/2012]	3x	
		ATCC VR-547	[Aichi/2/1968]	3x	
		ATCC VR-544	[Hong Kong/8/1968]	3x	
		ATCC VR-822	[Victoria/3/1975]	3x	
		Zeptomatrix 0810252CF	[Wisconsin/67/2005]	3x	
	Zeptomatrix 0810138CF	[Brisbane/10/2007]	3x		
Recombinare	ATCC VR-777	[MCR2(A/Anglia/42/72xA/PR8/34)]	3x		
H3N2v <sup>g</sup>	Uman	Eșantion clinic	[Ohio/2012]	3x	
H2N2	Uman	BEI NR-2775	[Japonia/305/1957]	10x <sup>e</sup>	Influenza A (no subtype detected) (Influenza A (niciun sub-tip detectat))
	Recombinare	BEI NR-9679 <sup>i</sup>	[Coreea/426/1968xPuerto Rico/8/1934]	10x <sup>e</sup>	
H2N3	Aviară	MRI Global <sup>j</sup>	Mallard/Alberta/79/2003]	3x	Influenza A Equivocal (Influenza A Echivoc)
H5N1		MRI Global <sup>j</sup>	[A/Pui/Yunnan/1251/2003]	3x	
H5N2		MRI Global <sup>j</sup>	[A/Rața sulițar/Washington/40964/2014]	3x	
H5N3		BEI NR-9682 <sup>k</sup>	[A/Rata/Singapore/645/1997]	3x	
H5N8		MRI Global <sup>j</sup>	[A/Șoimul de tundră/Washington/41088-6/2014]	3x	
H7N7		MRI Global <sup>j</sup>	[A/Olanda/219/2003]	3x	
H7N9		MRI Global <sup>j</sup>	[A/Anhui/01/2013]	3x	

Tip	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD detectată	Rezultat
H10N7	BEI NR-2765 <sup>l</sup>	[Pui/Germania/N/49]	3x	Influenza A Equivocal (Influenza A Echivoc)

<sup>a</sup> Raportată ca Influenza A (no subtype detected) (Influenza A (niciun sub-tip detectat)) la 3× LoD.

<sup>b</sup> ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: Kilbourne F63: A/NWS/1934 (HA) x A/Institutul Rockefeller/5/1957 (NA) (H1N2), Serotipuri recombinare NWS-F, NR-9677.

<sup>c</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Virus Influenza A, A/Olanda/2629/2009 (H1N1)pdm09, NR-19823.

<sup>d</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Virus Influenza A, A/Hong Kong/H090-761-V1(0)/2009 (H1N1)pdm09, NR-44345.

<sup>e</sup> Raportată ca Influenza A Equivocal (Influenza A Echivoc) sau Influenza A (no subtype detected) (Influenza A (niciun sub-tip detectat)) la 3× LoD.

<sup>f</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Virus Influenza A, A/Georgia/F32551/2012 (H1N1)pdm09, NR-42938.

<sup>g</sup> Izolat uman al variantei recente a virusului gripei porcine H3N2.

<sup>h</sup> ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din virusul Influenza A, A/Japonia/305/1957 (H2N2), NR-2775.

<sup>i</sup> ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din Kilbourne F38: A/Coreea/426/1968 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/1934 (H2N2), NR-9679.

<sup>j</sup> Izolatele au fost furnizate și testate de MRI Global, Kansas City, MO.

<sup>k</sup> ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din Kilbourne F181: A/rață/Singapore/645/1997 (H5N3), Tip sălbatic, NR-9682.

<sup>l</sup> ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din Virusul Influenza A Virus, A/pui/Germania/N/1949 (H10N7), NR-2765

**Tabelul 24. Izolatele de Influenza B testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Descendență	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD detectată	Rezultat
Nu este cazul	ATCC VR-101	[Lee/1940]	3x	Influenza B
	ATCC VR-102	[Allen/1945]	3x	
	ATCC VR-103	[GL/1739/1954]	3x	
	ATCC VR-296	[1/Maryland/1959]	3x	
	ATCC VR-295	[2/Taiwan/1962]	3x	
	ATCC VR-786	[Brigit/Rusia/1969]	3x	
Victoria	ATCC VR-823	[5/Hong Kong/1972]	3x	
	Zeptomatrix 0810258CF	[2506/Malaiezia/2004]	3x	
	CDC 2005743348	[1/Ohio/2005]	3x	
Yamagata	Zeptomatrix 0810256CF	[07/Florida/2004]	3x	
	Zeptomatrix 0810255CF	[04/Florida/2006]	1x	
	Zeptomatrix 0810241CF	[1/Wisconsin/2010]	3x	
	Zeptomatrix 0810239CF	[2/Massachusetts/2012]	3x	

**Tabelul 25. Izolatele Virusului paragripal testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Tip	Sub-tip	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD detectată	Rezultat
1		Zeptomatrix 0810014CF	-	1x	Virusul paragripal 1
		ATCC VR-94	[C-35/Washington DC/1957]	3x	
		BEI NR-3226 <sup>a</sup>	[C39]	3x	
		BEI NR-48680 <sup>b</sup>	[FRA/29221106/2009]	3x	
2		Zeptomatrix 0810015CF	-	1x	Virusul paragripal 2
		ATCC VR-92	[Greer/Ohio/1955]	3x	
3		Zeptomatrix 0810016CF	-	1x	Virusul paragripal 3
		ATCC VR-93	[C-243/Washington DC/1957]	3x	
		BEI NR-3233 <sup>c</sup>	[NIH 47885, Wash/47885/57]	3x	
4	A	Zeptomatrix 0810060CF	-	1x	Virusul paragripal 4
		ATCC VR-1378	[M-25/1958]	3x	
	B	Zeptomatrix 0810060BCF	-	3x	
		ATCC VR-1377	[CH-19503/Washington DC/1962]	3x	

<sup>a</sup> Cod piesă suspendată.

<sup>b</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Virusul paragripal uman 1, HPIV1/FRA/29221106/2009, NR-48680.

<sup>c</sup> Virus obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Virusul paragripal uman 3, NIH 47885, NR-3233.

**Tabelul 26. Izolatele Virusului sincițial respirator testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Tip	Sursa	[Tulpină/locație/an]	xLoD detectată	Rezultat
A	Zeptomatrix 0810040ACF	[2006]	1x	Virusul sincițial respirator (RSV)
	ATCC VR-26	[Long/Maryland/1956]	3x	
	ATCC VR-1540	[A2/Melbourne/1961]	3x	
B	Zeptomatrix 0810040CF	[Ch-93 (18)-18]	3x	
	ATCC VR-1400	[WV/14617/1985]	3x	
	ATCC VR-955	[9320/Massachusetts/1977]	3x	
	ATCC VR-1580	[18537/Washington DC/1962]	10x	

**Tabelul 27. Izolate de *Bordetella parapertussis* (și *Bordetella bronchiseptica*) testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Specii	Sursa	[Tulpină/locatie/an]	xLoD detectată	Rezultat
<i>Bordetella parapertussis</i>	Zeptomatrix 0801461	[A747]	1x	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)
	Zeptomatrix 0801462	[E595]	3x	
	ATCC 15237	[NCTC 10853]	3x	
	ATCC 15311	[NCTC 5952]	3x	
	ATCC BAA-587	[12822/Germania/1993]	3x	
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (cu IS1001)	NRRL B-59909	[MBORD849/ Porcină/Olanda]	3x	

<sup>a</sup> Reactivitatea cu secvențele IS1001 din *B. bronchiseptica* reprezintă reactivitatea vizată a testului. Cu toate acestea, analitul va fi raportat, în mod incorect, drept *B. parapertussis*. Testul nu reacționează cu secvențele similare cu IS1001 din *B. holmesii* (consultați secțiunea *Reactivitatea analitică*).

**Tabelul 28. Izolatele *Bordetella pertussis* testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Cod/sursă izolat	[Tulpină]	xLoD detectată	Rezultat
Zeptomatrix 0801459	[A639]	1x	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)
Zeptomatrix 0801460	[E431]	3x	
ATCC 8467	[F]	3x	
ATCC 9340	[5,17921]	3x	
ATCC 9797	[18323/NCTC 10739]	3x	
ATCC 10380	[10-536]	3x	
ATCC 51445	[CNCTC Hp 12/63623]	3x	
ATCC BAA-589	[Tohama]	3x	
ATCC BAA-1335	[MN2531]	3x	

**Tabelul 29. Izolatele *Chlamydia pneumoniae* testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Cod/sursă izolat	[Tulpină/locatie/an]	xLoD detectată	Rezultat
ATCC VR-2282	[TW-183/Taiwan/1965]	1x	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
ATCC VR-1310	[CWL-029]	3x	
ATCC VR-1360	[CM-1/Georgia]	3x	
ATCC 53592	[AR-39/Seattle/1983]	3x	

**Tabelul 30. Izolatele *Mycoplasma pneumoniae* testate și detectate cu FilmArray RP2plus**

Tip	Cod/sursă izolat	[Tulpină]	xLoD detectată	Rezultat
1	Zeptomatrix 0801579	[M129]	1x	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	ATCC 29342	[M129-B7]	3x	
	ATCC 29085	[PI 1428]	3x	
2	ATCC 15531	[Tulpina FH a Agentului Eaton [NCTC 10119]	3x	
	ATCC 15492	[Mac]	3x	
necunoscut	ATCC 15293	[M52]	3x	
	ATCC 15377	[Bru]	3x	
	ATCC 39505	[Mutant 22]	3x	
	ATCC 49894	[UTMB-10P]	3x	

## Specificitatea analitică (Reactivitatea încrucișată și excluderea)

Potențialul de amplificare nespecifică și detecție cu testele FilmArray RP2plus a fost evaluat *in silico* prin analiza secvențelor și empiric prin testarea concentrațiilor ridicate de organisme în probele artificiale. Organismele din panel au fost testate pentru evaluarea potențialului de reactivitate în interiorul panelului, iar organismele neincluse în panel au fost testate pentru evaluarea specificității panelului. Organismele neincluse în panel au cuprins flora și patogenii respiratori normali care se pot regăsi în eșantioanele NPS, precum și agenți învecinați sau specii genetic legate de organismele detectate de FilmArray RP2plus. Organismele incluse și neincluse în panel care au fost testate sunt prezentate în Tabelul 31.

Concentrația finală de analit în probă (tipic, minimum  $1 \times 10^6$  UFC/ml pentru bacterii și fungi și cel puțin  $1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml pentru virusi) a reprezentat niveluri de ~70–400.000 de ori mai mari decât LoD din testele FilmArray RP2plus. Un anumit potențial de reactivitate potențială în interiorul panelului cu speciile *Bordetella* și sub-tipurile de Influenza A de origine porcina a fost estimat prin analiza secvenței și a fost observat la testarea la concentrații ridicate, conform informațiilor sintetizate din Tabelul 32.

**Tabelul 31. Organismele testate pentru evaluarea specificității FilmArray RP2plus**  
Organismele cu potențial de amplificare nespecifică printr-un test FilmArray RP2plus sunt prezentate cu **caractere aldine**.

Virusi incluși în panel			Bacterii incluse în panel
Adenovirus	Rinovirusul uman	Influenza B	<b>Bordetella parapertussis</b>
Coronavirus 229 E	Metapneumovirusul uman	Virusul paragripal 1	<b>Bordetella pertussis</b>
Coronavirus HKU1 <sup>a</sup>	Influenza A H1N1	Virusul paragripal 2	<i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i>
Coronavirus NL63	Influenza A H3N2	Virusul paragripal 3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Coronavirus OC43	Influenza A H1N1pdm09	Virusul paragripal 4	
Enterovirus (Ecovirus 6)	<b>Influenza A Hsw1N1</b>	Virusul sincițial respirator (RSV)	
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) <sup>b</sup>			
Bacterii neincluse în panel			Virusi neincluși în panel <sup>c</sup>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Bocavirus
<i>Bordetella avium</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Citomegalovirus (CMV)
<b>Bordetella bronchiseptica</b>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Virusul Epstein-Barr (EBV)
<i>Bordetella hinzii</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Virusul Herpes Simplex 1
<i>Bordetella holmesii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	Virusul rujeolei
<i>Legionella bozemanii</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Urlian
<i>Legionella dumofii</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<i>Legionella feeleeii</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Legionella longbeacheae</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>Fungi/Levuri neincluse în panel</b>
<i>Legionella micdadei</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Mycoplasma orale</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Neisseria elongata</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Aspergillus flavus</i>

<sup>a</sup> Două eșantioane clinice diferite cu până la 8,9E+08 copii ARN/ml ale Coronavirusului HKU1.

<sup>b</sup> Virus inactivat prin căldură obținut prin BEI Resources, NIAID, NIH: Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), EMC/2012, inactivat prin căldură, NR-50171.

<sup>c</sup> Nu s-au efectuat teste pentru Coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS), însă, conform analizei secvenței, nu se estimează nicio reactivitate încrucișată între testele de coronavirus SARS-CoV și RP2plus (inclusiv MERS-CoV) sau alți patogeni virali sau bacterieni.

**Tabelul 32. Reactivitatea încrucișată predictivă și observată a FilmArray RP2plus**

Organism(e) cu reactivitate încrucișată	Rezultatul FilmArray RP2plus	Descriere
<b>Specii non-Pertussis Bordetella (de ex., Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica<sup>a</sup>)</b>	<b>Bordetella pertussis (ptxP)<sup>b</sup></b>	Testul <i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) poate amplifica secvențele pseudogene ale toxinei de pertussis din <i>B. bronchiseptica</i> și <i>B. parapertussis</i> cu precădere la concentrații ridicate ( $\geq 1,2E+09$ UFC/ml).
<b>Bordetella bronchiseptica<sup>a</sup></b> (cu secvențe IS1001)	<b>Bordetella parapertussis (IS1001)</b>	Unele tulpini de <i>B. bronchiseptica</i> sunt purtătoare de secvențe de inserție IS1001 identice cu cele asociate <i>B. parapertussis</i> . Aceste secvențe vor fi amplificate eficient de testul IS1001 și raportate de FilmArray RP2plus ca <i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001).
<b>Bordetella pertussis</b> <b>Bordetella parapertussis</b> <b>Bordetella bronchiseptica</b>	<b>Human Rhinovirus/Enterovirusul (Rinovirusul/Enterovirusul uman)<sup>d,e</sup></b>	Testul Rinovirusului uman/Enterovirusului poate amplifica secvențele nespecifice identificate în tulpinile de <i>B. pertussis</i> , <i>B. bronchiseptica</i> și <i>B. parapertussis</i> în concentrații ridicate. Reactivitatea încrucișată cu <i>B. pertussis</i> a fost observată la concentrații de 4,5E+07 UFC/ml sau peste.



Organism(e) cu reactivitate încrucișată	Rezultatul FilmArray RP2plus	Descriere
Influenza A H1N1 (de origine porcină)	Influenza A H1-2009 <sup>f</sup>	Testul Influenza A H1-2009 poate reacționa cu secvențele genei hemaglutininei H1 din virusii de origine porcină. FilmArray RP2plus va raporta Influenza A H1 sau Influenza A H1-2009, în funcție de tulpină și de concentrația din probă.

<sup>a</sup> Infecția cu *B. bronchiseptica* este rară la om, fiind mai răspândită la animalele domestice („tusea canină”).

<sup>b</sup> Reactivitatea încrucișată între testul *Bordetella pertussis* (ptxP) și *B. paraptussis* va fi raportată drept detecție concomitentă (*Bordetella paraptussis* (IS1001) Detected (Detectată) și *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (Detectată)); în timp ce reactivitatea încrucișată cu majoritatea tulpinilor de *B. bronchiseptica* (nepurtătoare de IS1001) va fi raportată doar ca *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (Detectată).

<sup>d</sup> Reactivitatea încrucișată cu *B. paraptussis* și *B. bronchiseptica* este estimată pe baza analizei *in silico*, însă nu se observă în cazul testării la concentrații de 1,2E+09 UFC/ml.

<sup>e</sup> Reactivitatea încrucișată între testele Rinovirusului uman/Enterovirusului și *B. pertussis* sau *B. paraptussis* va fi raportată drept detecție concomitentă (*Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (*Bordetella pertussis* (ptxP) Detectată) și Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (Rinovirus uman/Enterovirus Detectat) sau *Bordetella paraptussis* (IS1001) Detected (*Bordetella paraptussis* (IS1001) Detectată) și Human Rhinovirus/Enterovirus Detected ((Rinovirus uman/Enterovirus Detectat)); în timp ce reactivitatea cu majoritatea tulpinilor de *B. bronchiseptica* (nepurtătoare de IS1001) va fi raportată (fals) exclusiv ca Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (Rinovirus uman/Enterovirus Detectat).

<sup>f</sup> Hsw1N1 (A/New Jersey/8/1976; ATCC VR-897) de origine porcină a fost detectat ca Influenza A H1 sau Influenza A H1-2009 la concentrații de 8,9E+06 CEID50/ml.

## Reproductibilitatea

Testarea reproductibilității pe probe artificiale a fost efectuată în trei centre de testare, folosind o combinație a sistemelor FilmArray 2.0 și FilmArray Torch. Studiul a inclus o serie de variații potențial induse de centru, zi, operator (cel puțin două per centru), sistem, dispozitiv sau modulul Torch (cel puțin trei per centru/probă) și lotul pungilor (cel puțin trei). Probele au inclus diferite combinații de doisprezece analiți diferiți FilmArray RP2plus, fiecare în trei concentrații diferite (Negativă, Slab pozitivă (1×LoD) și Moderat pozitivă (3×LoD)). Probele congelate au fost supuse unor teste repetate în cinci zile diferite pentru 120 de puncte de date per probă (60 per sistem) dintr-un total de 480 de proceduri valabile.

Un rezumat al rezultatelor (concordanța procentuală (%) cu rezultatele Detected (Detectat) sau Not Detected (Nedetectat) preconizate) pentru fiecare analit (în funcție de centru și sistem) este prezentat în Tabelul 33.

Tabelul 33. Reproductibilitatea rezultatelor FilmArray RP2plus pe sistemele FilmArray Torch și FilmArray 2.0

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanța cu rezultatul preconizat						Toate centrele/ Sistemele (95% II)
			FilmArray Torch			FilmArray 2.0			
			Centrul A	Centrul C	Sub-totalul sistemului	Centrul B	Centrul C	Sub-totalul sistemului	
<b>Virusi</b>									
Adenovirus C2 ATCC VR-846	Moderat pozitivă 3× LoD 6,0E+00 TCID <sub>50</sub> /ml (1,1E+02 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Slab pozitivă 1× LoD 2,1E+00 TCID <sub>50</sub> /mL (3,7E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	119/120 99,2% (95,4%–100%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Coronavirus 229E	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Coronavirus HKU1	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanța cu rezultatul preconizat						Toate centrele/ Sistemele (95% II)
			FilmArray Torch			FilmArray 2.0			
			Centrul A	Centrul C	Sub-totalul sistemului	Centrul B	Centrul C	Sub-totalul sistemului	
Coronavirus OC43 ATCC VR-759	Moderat pozitivă 3× LoD 9,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml (1,7E+03 copii/ml)	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	29/30 96,7%	58/60 96,7%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	117/120 97,5% (92,9%–99,5%)
	Slab pozitivă 1× LoD 3,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml (5,6E+02 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	27/30 90,0%	57/60 95,0%	117/120 97,5% (92,9%–99,5%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Coronavirus NL63	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Metapneumovirus ul uman Tip 16, A1 IA10-2003 Zeptomatrix 0810161CF	Moderat pozitivă 3× LoD 3,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml (3,6E+03 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 1,0E+01 TCID <sub>50</sub> /ml (1,2E+03 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	28/30 93,3%	30/30 100%	58/60 96,7%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Rinovirusul/Entero virusul uman Rinovirus 1A Zeptomatrix 0810012CFN	Moderat pozitivă 3× LoD 3,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (1,1E+02 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	28/30 93,3%	30/30 100%	58/60 96,7%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Slab pozitivă 1× LoD 1,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (3,8E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Influenza A H3 Influenza A H3N2 A/Port Chalmers/1/73 ATCC VR-810	Moderat pozitivă 3× LoD 3,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (6,3+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	119/120 99,2% (95,4%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 1,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (2,1E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Influenza A H1-2009	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Influenza A H1	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanța cu rezultatul preconizat						Toate centrele/ Sistemele (95% II)
			FilmArray Torch			FilmArray 2.0			
			Centrul A	Centrul C	Sub-totalul sistemului	Centrul B	Centrul C	Sub-totalul sistemului	
Influenza B B/FL/04/06 Zeptomatrix 0810255CF	Moderat pozitivă 3× LoD 1,5E+01 TCID <sub>50</sub> /ml (1,0E+02 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 5,0E+00 TCID <sub>50</sub> /mL (3,4E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Virusul paragripal 1	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Virusul paragripal 2 Tipul 2 Zeptomatrix 0810015CF	Moderat pozitivă 3× LoD 1,5E+00 TCID <sub>50</sub> /ml (9,0E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Slab pozitivă 1× LoD 5,0E–01 TCID <sub>50</sub> /mL (3,0E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	30/30 100%	27/30 90,0%	57/60 95,0%	116/120 96,7% (91,7%–99,1%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Virusul paragripal 3	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
Virusul paragripal 4 Tipul 4a Zeptomatrix 0810060CF	Moderat pozitivă 3× LoD 1,5E+02 TCID <sub>50</sub> /ml (4,8E+03 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 5,0E+01 TCID <sub>50</sub> /mL (1,6E+03 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
Virusul sincițial respirator Tipul A Zeptomatrix 0810040ACF	Moderat pozitivă 3× LoD 6,0E–02 TCID <sub>50</sub> /ml (2,7E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 2,0E–02 TCID <sub>50</sub> /ml (9,0E+00 copii/ml)	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	30/30 100%	29/30 96,7%	59/60 98,3%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanța cu rezultatul preconizat						Toate centrele/ Sistemele (95% II)
			FilmArray Torch			FilmArray 2.0			
			Centrul A	Centrul C	Sub-totalul sistemului	Centrul B	Centrul C	Sub-totalul sistemului	
<b>Bacterii</b>									
<b><i>Bordetella parapertussis</i></b> (IS 1001) A747 Zeptomatrix 0801461	Moderat pozitivă 3× LoD 1,8E+02 IS 1001 copii/ml (1,2E+02 UFC/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	119/120 99,2% (95,4%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 6,0E+01 IS 1001 copii/ml (4,1E+01 UFC/ml)	Detected (Detectat)	24/30 <sup>a</sup> 80,0%	29/30 96,7%	53/60 <sup>a</sup> 88,3%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	112/120 93,3% (87,3%–97,1%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
<b><i>Bordetella pertussis</i></b> (ptxP) A639 Zeptomatrix 0801459	Moderat pozitivă 3× LoD 3,0E+03 UFC/ml	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 1,0E+03 UFC/ml	Detected (Detectat)	28/30 93,3%	30/30 100%	58/60 96,7%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	118/120 98,3% (94,1%–99,8%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
<b><i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i></b> TW183 ATCC VR-2282	Moderat pozitivă 3× LoD 3,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (2,0E+02 copii/ml)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	30/30 100%	30/30 100%	60/60 100%	120/120 100% (97,0%–100%)
	Slab pozitivă 1× LoD 1,0E–01 TCID <sub>50</sub> /ml (6,6E+01 copii/ml)	Detected (Detectat)	28/30 93,3%	30/30 100%	58/60 96,7%	29/30 96,7%	30/30 100%	59/60 98,3%	117/120 97,5% (92,9%–99,5%)
	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	60/60 100%	60/60 100%	120/120 100%	240/240 100% (98,5%–100%)
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	Niciuna (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	120/120 100%	120/120 100%	240/240 100%	480/480 100% (99,2%–100%)
<b>Concordanța generală cu rezultatul preconizat Toți analiții și toate nivelurile de testare (95% Interval de încredere)</b>			<b>10042/10080 99,6% (99,5%–99,7%)</b>						

<sup>a</sup> Datele pentru Centrul A au fost verificate conform variabilelor unice specifice centrului, inclusiv ziua testării, modulul Torch și operatorul. Nu s-a identificat nicio corelație între rezultatele Not Detected (Nedetectat) și una sau mai multe dintre aceste variabile. Rezultatele Not Detected (Nedetectat) din Centrul A au fost raportate drept nesemnificative statistic ( $p > 0,05$  conform testului exact Fisher) și, prin urmare, nu indică o variație a preciziei rezultatelor FilmArray RP2plus pentru *Bordetella parapertussis* (IS 1001).

Reproductibilitatea (deviația standard) a temperaturii de topire (Tm) pentru produsele de amplificare generate de FilmArray RP2*plus* a fost, de asemenea, evaluată cu o deviație Tm standard pentru fiecare set de  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  sau mai puțin observat în cazul și între sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch (Tabelul 34).

**Tabelul 34. Reproducibilitatea Tm ( $^{\circ}\text{C}$ ) pentru anumite teste FilmArray RP2*plus* pe sistemele FilmArray Torch și FilmArray 2.0**  
Valorile Tm medii se calculează pornind de la o combinație a valorilor Tm obținute la concentrațiile 3 $\times$  LoD și 1 $\times$  LoD.

Analit	Test	Tm observată ( $^{\circ}\text{C}$ ) <sup>a</sup>									
		FilmArray Torch				FilmArray 2.0				Toate centrele/sistemele	
		Centrul A		Centrul C		Centrul B		Centrul C		Medie	Dev.St.
		Medie	Dev.St.	Medie	Dev.St.	Medie	Dev.St.	Medie	Dev.St.	Medie	Dev.St.
Controale	yeastRNA	82,3	$\pm 0,3$	82,1	$\pm 0,2$	82,2	$\pm 0,3$	82,0	$\pm 0,2$	82,1	$\pm 0,3$
	PCR2	76,1	$\pm 0,2$	75,9	$\pm 0,2$	76,0	$\pm 0,2$	75,8	$\pm 0,2$	75,9	$\pm 0,2$
<b>VIRUȘI</b>											
Adenovirus C2 (ATCC VR-846)	Adeno2	89,0	$\pm 0,2$	88,8	$\pm 0,1$	88,8	$\pm 0,3$	88,7	$\pm 0,2$	88,8	$\pm 0,2$
	Adeno6	89,6	$\pm 0,2$	89,4	$\pm 0,2$	89,4	$\pm 0,3$	89,2	$\pm 0,2$	89,4	$\pm 0,3$
Coronavirus OC43 (ATCC VR-759)	CoV-OC43-2	80,7	$\pm 0,2$	80,6	$\pm 0,1$	80,6	$\pm 0,3$	80,5	$\pm 0,2$	80,6	$\pm 0,2$
Metapneumovirusul uman (Zeptomatrix 0810161CF)	hMPV	78,2	$\pm 0,3$	78,0	$\pm 0,2$	78,0	$\pm 0,3$	77,8	$\pm 0,2$	78,0	$\pm 0,3$
Rinovirus (Zeptomatrix 0810012CFN)	HRV/EV	84,3	$\pm 0,2$	84,2	$\pm 0,2$	84,3	$\pm 0,3$	84,1	$\pm 0,2$	84,2	$\pm 0,2$
Influenza A H3N2 (ATCC VR-810)	FluA-pan1	84,2	$\pm 0,2$	84,0	$\pm 0,1$	84,0	$\pm 0,3$	83,8	$\pm 0,2$	84,0	$\pm 0,2$
	FluA-pan2	78,9	$\pm 0,2$	78,9	$\pm 0,1$	78,9	$\pm 0,2$	78,8	$\pm 0,2$	78,9	$\pm 0,2$
	FluA-H3	82,1	$\pm 0,2$	81,9	$\pm 0,2$	82,0	$\pm 0,3$	81,9	$\pm 0,2$	82,0	$\pm 0,2$
Influenza B (Zeptomatrix 0810255CF)	FluB	80,4	$\pm 0,3$	80,3	$\pm 0,2$	80,4	$\pm 0,2$	80,2	$\pm 0,2$	80,3	$\pm 0,2$
Virusul paragripal 2 (Zeptomatrix 0810015CF)	PIV2	83,2	$\pm 0,2$	83,1	$\pm 0,2$	83,2	$\pm 0,2$	83,0	$\pm 0,2$	83,1	$\pm 0,2$
Virusul paragripal 4 (Zeptomatrix 0810060CF)	PIV4	77,1	$\pm 0,2$	77,0	$\pm 0,3$	77,2	$\pm 0,3$	77,0	$\pm 0,2$	77,1	$\pm 0,3$
Virusul sincițial respirator (Zeptomatrix 0810040ACF)	RSV	81,2	$\pm 0,2$	81,1	$\pm 0,2$	81,1	$\pm 0,2$	81,0	$\pm 0,2$	81,1	$\pm 0,2$
<b>BACTERII</b>											
<i>Bordetella parapertussis</i> (Zeptomatrix 0801461)	IS1001	87,7	$\pm 0,2$	87,6	$\pm 0,2$	87,6	$\pm 0,3$	87,5	$\pm 0,2$	87,6	$\pm 0,2$
<i>Bordetella pertussis</i> (Zeptomatrix 0801459)	ptxP	88,6	$\pm 0,2$	88,5	$\pm 0,2$	88,5	$\pm 0,3$	88,2	$\pm 0,2$	88,4	$\pm 0,3$
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (ATCC VR-2282)	Cpne	79,6	$\pm 0,3$	79,5	$\pm 0,2$	79,5	$\pm 0,3$	79,3	$\pm 0,2$	79,5	$\pm 0,3$

<sup>a</sup> Calculat pornind de la rezultatele la concentrațiile de testare 3 $\times$  LoD și 1 $\times$  LoD combinate.

## Interferențe

Substanțele cu potențial de interferență care pot fi prezente în eșantioanele NPS sau introduse la recoltarea și testarea probelor au fost evaluate cu privire la efectul acestora asupra performanțelor FilmArray RP2*plus*. Substanțele au inclus substanțe endogene care pot fi regăsite în eșantioane la niveluri normale sau ridicate (de ex., sânge, mucus/secreții, ADN genomic uman), diferite microorganisme compensate sau infecțioase, medicamente, fluide sau aplicații topice pentru pasajele nazale, diferiteampoane și medii de transport pentru prelevarea eșantioanelor și substanțe utilizate pentru curățarea, decontaminarea sau dezinfectarea spațiilor de lucru.

Fiecare substanță a fost adăugată la probele artificiale cu conținut de organisme reprezentative apropiate de (2–3 $\times$ ) LoD. Concentrația substanțelor adăugate la probe (Tabelul 35) a fost adăugată la sau în concentrații mai mari decât cel mai mare nivel preconizat în eșantioanele NPS.

Niciuna dintre substanțe nu a fost identificată ca interferând cu funcția FilmArray RP2*plus*. Cu toate acestea, s-a observat că expunerea probelor la înălbitor înainte de testare ar putea deteriora organismele/acizii nucleici din probă, determinând rezultate eronate ale testelor FilmArray RP2*plus* (nedetectarea analizilor). Efectul înălbitorului a fost influențat de concentrație și/sau de intervalul în care i s-a permis înălbitorului să interacționeze cu proba.

Tabelul 35. Evaluarea potențialelor substanțe de interferență de pe FilmArray RP2plus

Substanța testată	Concentrația testată	Rezultat
<b>Substanțe endogene</b>		
Sânge integral uman	10% v/v	Fără interferențe
Mucus uman (spută)	Probă 1 tampon/ml	Fără interferențe
ADN genomic uman	20 ng/μl	Fără interferențe
<b>Microorganisme concurente</b>		
Coronavirus 229E	1,7E+04 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
Adenovirus A12	8,9E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
Virusul paragripal 3	6,6E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
<i>Bordetella pertussis</i>	5,8E+08 UFC/ml	Fără interferențe
Enterovirusul D68	1,6E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
Ecovirus 6	1,0E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
Virusul sincițial respirator (RSV)	4,2E+04 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5E+07 UFC/ml	Fără interferențe
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,7E+07 UFC/ml	Fără interferențe
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,2E+07 UFC/ml	Fără interferențe
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 UFC/ml	Fără interferențe
Virusul Herpes Simplex 1	1,6E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
Citomegalovirus	1,2E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	Fără interferențe
<b>Substanțe exogene<sup>a</sup></b>		
Tobramicină (antibiotic sistemic)	0,6 mg/ml	Fără interferențe
Mupirocină (ingredient activ în loțiunile antibacteriene)	2% g/v	Fără interferențe
Spray nazal cu ser fiziologic, cu conservanți (0,65% NaCl, Fenilcarbinol, Clorură de benzalconiu)	1% v/v	Fără interferențe
Spray decongestionant nazal (Oximetazolină HCl 0,05%, Clorură de benzalconiu, fosfat)	1% v/v	Fără interferențe
Loțiune analgezică (Vicks®VapoRub®)	1% g/v	Fără interferențe
Gel de petrol (Vaseline®)	1% g/v	Fără interferențe
Tabac de prizat (Tutun)	1% g/v	Fără interferențe




















Substanța testată	Concentrația testată	Rezultat
<b>Substanțe dezinfectate/de curățare</b>		
Înălbitor	1% și 2% v/v [până la 1024 ppm de clor]	Interferențe <sup>b</sup>
Șervețele dezinfectante (clorura de amoniu)	½ in <sup>2</sup>	Fără interferențe
Etanol	7% v/v	Fără interferențe
DNAZap (Ambion™ AM9891G și AM9892G)	1% v/v	Fără interferențe
RNaseZap (Ambion™ AM9782)	1% v/v	Fără interferențe
<b>Materiale de prelevare a eșantioanelor</b>		
Tampoane din mătase artificială (Copan 168C)	Nu este cazul	Fără interferențe
Tampoane tip perie din nailon (Copan 553C)	Nu este cazul	Fără interferențe
Tampoane din poliester (Copan 175KS01)	Nu este cazul	Fără interferențe
Tampoane din fibre de alginat de calciu (Puritan 25-801 A 50)	Nu este cazul	Fără interferențe
Mediu de transport M4 <sup>®</sup> (Remel)	100%	Fără interferențe
Mediu de transport M4-RT <sup>®</sup> (Remel)	100%	Fără interferențe
Mediu de transport M5 <sup>®</sup> (Remel)	100%	Fără interferențe
Mediu de transport M6™ (Remel)	100%	Fără interferențe
Mediu pentru transport viral universal (BD)	100%	Fără interferențe
Sistem de prelevare și transport viral Sigma-Virocult™ (Tampon și Mediu de transport)	100%	Fără interferențe
Sistem de prelevare și livrare a probelor Copan ESwab™ (Tampon și Mediu lichid Amies)	100%	Fără interferențe

<sup>a</sup> Vaccinurile nazale anti-influenza (de ex., FluMist) nu au fost evaluate, însă se estimează reactivitatea acestora cu testele FilmArray RP2plus Influenza A (sub-tip) și Influenza B.

<sup>b</sup> Rezultate Not Detected (Nedetectat) au fost raportate pentru mai mulți analiți după incubarea probei cu 2% înălbitor timp de 10 minute sau peste noapte. S-a concluzionat că interferența a rezultat în primul rând din deteriorarea organismelor/acizilor nucleici din probă, mai degrabă decât din inhibarea sau interferența cu funcția (funcțiile) pungii.

## ANEXA A

### Glosarul simbolurilor

ISO 15223-1:2012 Dispozitive medicale – Simboluri care se utilizează cu etichetele, etichetarea și informațiile furnizate în legătură cu dispozitivele medicale					
5.1.1 	Producătorul	5.1.2 	Reprezentanța autorizată în Uniunea Europeană	5.1.4 	Data expirării (AAAA-LL-ZZ)
5.1.5 	Codul lotului (Număr de lot)	5.1.6 	Număr de catalog	5.1.7 	Serie
5.2.8 	A nu se utiliza dacă ambalajul este deteriorat	5.3.2 	A se păstra la adăpost de lumina soarelui	5.3.7 	Temperatura maximă
5.4.2 	A nu se refolosi	5.4.3 	Consultați Instrucțiunile de utilizare	5.5.1 	Dispozitiv medical de diagnosticare in vitro
5.5.5 	Conține o cantitate suficientă pentru <n> teste				
Utilizarea simbolurilor pe etichete – 81 FR 38911, Nr. de înregistrare (FDA-2013-N-0125)					
<b>Rx Only</b>	Destinat exclusiv utilizării pe bază de prescripție medicală				
Sistemul Global Armonizat de Clasificare și Etichetare a Produselor Chimice al Organizației Națiunilor Unite (GHS) (ST/SG/AC.10/30)					
	Lezarea gravă a ochilor, cat. 1		Toxicitatea acută, cat. 4 și Iritarea pielii, cat. 2		
Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind Dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro					
	Conformitatea cu reglementările Uniunii Europene				
Simbolurile producătorului (BioFire Diagnostics, LLC)					
	Consultați Instrucțiunile de utilizare – Online		Consultați Instrucțiunile de utilizare – Telefonice		
	Simbolurile „NOTĂ” oferă explicații pentru efectuarea mai eficientă a testelor FilmArray RP2plus.				



## ANEXA B

### Date de contact și legale

Departamentul de asistență pentru clienți și suport tehnic	
<b>Contactați-ne online</b> http://www.BioFireDX.com	<b>Contactați-ne telefonic</b> +1-800-735-6544
<b>Contactați-ne prin e-mail</b> support@BioFireDX.com	<b>Contactați-ne prin serviciile poștale</b> 515 Colorow Drive Salt Lake City, UT 84108 USA
<b>Contactați-ne prin fax</b> +1-801-588-0507	



BioFire Diagnostics, LLC  
515 Colorow Drive  
Salt Lake City, UT 84108  
USA



Qarad b.v.b.a  
Cipalstraat 3  
B-2440 Geel,  
Belgium

© Drepturi de autor 2007–2017, BioFire Diagnostics, LLC. Toate drepturile rezervate.

Informațiile din acest document pot fi modificate fără notificare prealabilă. Se interzice reproducerea sau transmiterea oricărei părți a acestui document, în orice formă sau prin orice mijloace, electronice sau mecanice, în orice scopuri, fără acordul expres al companiei BioFire Diagnostics, LLC, exprimat în scris.

Software-ul FilmArray, Detector și modulele software-ului Metacall © 2002–2017 BioFire Diagnostics, LLC.

BioFire Diagnostics, BioFire, logo-ul BioFire, FilmArray și LCGreen sunt mărci comerciale ale BioFire Diagnostics, LLC sau BioFire Defense, LLC, înregistrate în Statele Unite.

Toate celelalte denumiri de produse și mărci din acest manual sunt mărci comerciale sau mărci comerciale înregistrate ale proprietarilor respectivi.

La achiziționarea acestui produs vi se acordă o licență limitată, netransferabilă, supusă anumitor revendicări dintr-unul sau mai multe brevete din SUA, așa cum sunt acestea menționate pe site-ul internet BioFire Diagnostics (<http://www.biofiredx.com/LegalNotices/>), deținute de BioFire și de Fundația pentru cercetare a Universității din Utah.

### Informații privind garanția

Informațiile privind garanția acordată pentru produs sunt disponibile online la:

<http://www.biofiredx.com/support/documents/>

Pentru informații privind garanția acordată clienților din afara Statelor Unite, contactați reprezentanța comercială locală bioMérieux sau un distribuitor autorizat.

## ANEXA C

### Referințe

1. Jones, M. S. *et al.* New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* **81**, 5978–5984 (2007).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (DVD) Web site. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm>. (Accessed: 7th January 2011)
3. Lenaerts, L., De Clercq, E. & Naesens, L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev. Med. Virol.* **18**, 357–374 (2008).
4. Calder, J. A. M. *et al.* Adenovirus type 7 genomic-type variant, New York City, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 149–152 (2004).
5. Metzgar, D. *et al.* Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J. Infect. Dis.* **196**, 1465–1473 (2007).
6. Russell, K. L. *et al.* Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. *J. Infect. Dis.* **194**, 877–885 (2006).
7. Kahn, J. S. & McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, S223–227, discussion S226 (2005).
8. Kuypers, J. *et al.* Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* **119**, e70-76 (2007).
9. Dominguez, S. R., Robinson, C. C. & Holmes, K. V. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J. Med. Virol.* **81**, 1597–1604 (2009).
10. van der Hoek, L. *et al.* Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med.* **2**, e240 (2005).
11. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1814–1820 (2012).
12. Eckerle, I., Müller, M. A., Kallies, S., Gotthardt, D. N. & Drosten, C. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. *Virology* **10**, 359 (2013).
13. Arabi, Y. M. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann. Intern. Med.* **160**, 389–397 (2014).
14. Chan, J. F. *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 465–522 (2015).
15. Cowling, B. J. *et al.* Preliminary epidemiologic assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May–June 2015. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur. Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* **20**, 21163 (2015).
16. Organization, W. H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): summary of current situation, literature update and risk assessment. (2015).
17. Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 546–557 (2006).
18. van den Hoogen, B. G. *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* **7**, 719–24 (2001).
19. Falsey, A. R., Erdman, D., Anderson, L. J. & Walsh, E. E. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J. Infect. Dis.* **187**, 785–790 (2003).
20. VAN DEN HOOGEN, B. G., OSTERHAUS, D. M. E. & FOUCHIER, R. A. M. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **23**, S25–S32 (2004).
21. Esper, F. *et al.* A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J. Infect. Dis.* **189**, 1388–1396 (2004).
22. World Health Organization. WHO Fact Sheet No. 221, April, 2009. Influenza (Seasonal).
23. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
24. Update: influenza activity - United States, August 30, 2009–March 27, 2010, and composition of the 2010–11 influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 423–430 (2010).
25. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
26. Morens, D. M., Taubenberger, J. K. & Fauci, A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* **198**, 962–70 (2008).
27. Henrickson, K. J. Parainfluenza viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 242–264 (2003).
28. Senchi, K., Matsunaga, S., Hasegawa, H., Kimura, H. & Ryo, A. Development of oligomannose-coated liposome-based nasal vaccine against human parainfluenza virus type 3. *Front Microbiol* **4**, 346 (2013).
29. Lau, S. K. P. *et al.* Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 4515–4521 (2005).
30. Fry, A. M. *et al.* Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1016–1022 (2006).

31. Mohapatra, S. S. & Boyapalle, S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin. Microbiol. Rev.* **21**, 495–504 (2008).
32. Anderson, L. J., Hendry, R. M., Pierik, L. T., Tsou, C. & McIntosh, K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* **163**, 687–692 (1991).
33. Falsey, A. R. & Walsh, E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 371–384 (2000).
34. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1917–1928 (2001).
35. Anzueto, A. & Niederman, M. S. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* **123**, 1664–1672 (2003).
36. Jacques, J. *et al.* Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 206–213 (2008).
37. Jacobs, S. E., Lamson, D. M., George, K. S. & Walsh, T. J. Human rhinoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 135–162 (2013).
38. Sawyer, M. H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* **13**, 65–69 (2001).
39. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Pertussis (Whooping Cough) Web Site.
40. World Health Organization. WHO Immunization, Vaccines, and Biologics; Pertussis Web Site.
41. Mattoo, S. & Cherry, J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 326–382 (2005).
42. Srugo, I. *et al.* Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* **6**, 526–529 (2000).
43. Hahn, D. L., Azenabor, A. A., Beatty, W. L. & Byrne, G. I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **7**, e66-76 (2002).
44. Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. *Annu. Rev. Med.* **43**, 317–323 (1992).
45. Kuo, C. C., Jackson, L. A., Campbell, L. A. & Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.* **8**, 451–461 (1995).
46. Peeling, R. W. & Brunham, R. C. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg. Infect. Dis.* **2**, 307–319 (1996).
47. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*--Colorado, 2000. *Can. Commun. Dis. Rep. Relevé Mal. Transm. Au Can.* **27**, 104–107 (2001).
48. Klement, E. *et al.* Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **43**, 1239–1245 (2006).
49. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: *Mycoplasma pneumoniae* Web Site.
50. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
51. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
52. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60**, 1–117 (2013).
53. *CIFOR Analysis of State Legal Authorities.*
54. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
55. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

## INDEX

Destinația de utilizare .....	1
Rezumatul și explicarea testului.....	2
Rezumatul organismelor detectate .....	2
Principiul procedurii .....	4
Materiale incluse .....	5
Materiale necesare, dar neincluse .....	5
Avertizări și măsuri de precauție .....	6
Măsuri generale de precauție.....	6
Măsuri de precauție privind siguranța .....	6
Măsuri de precauție de laborator .....	7
Măsuri de precauție privind sănătatea publică.....	8
Depozitarea, manipularea și stabilitatea reactivilor .....	8
Cerințe privind probele .....	9
Procedura.....	9
Pasul 1: Pregătiți punga .....	9
Pasul 2: Hidratați punga.....	10
Pasul 3: Pregătiți amestecul pentru probă .....	10
Pasul 4: Încărcați amestecul pentru probă.....	11
Pasul 5: Inițiați procedura de testare a pungii .....	12
Controlul calității .....	13
Controale de proces.....	13
Monitorizarea performanței sistemului de testare .....	14
Controale externe.....	14
Interpretarea rezultatelor .....	15
Interpretarea testelor .....	15
Interpretarea organismelor.....	15
Raportul de testare FilmArray RP2 <i>plus</i> .....	17
Limitări.....	19
Valori predictive.....	21
Caracteristicile de performanță .....	25
Performanța clinică .....	25

Limita de detecție .....	32
Comparație privind detecția MERS-CoV.....	34
Reactivitatea analitică (includerea) .....	35
Specificitatea analitică (Reactivitatea încrucișată și excluderea) .....	39
Reproductibilitatea .....	41
Interferențe .....	45
Anexa A.....	48
Glosarul simbolurilor .....	48
Anexa B.....	49
Date de contact și legale .....	49
Informații privind garanția.....	49
Anexa C.....	50
Referințe.....	50
Index.....	52