

BioFire[®] Respiratory Panel 2.1 plus (RP2.1plus)

IVD

CE₂₇₉₇



Instrucțiuni de utilizare	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0019
Ghid rapid	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0064
Fișa cu date de securitate (FDS)	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITI0092
Software modul pungă	https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITIFA20RP21plus10

Informații privind Departamentul de asistență clienți și suport tehnic	Telefon: 1-800-735-6544 (apel gratuit) E-mail: support@BioFireDX.com Site web: www.biofiredx.com
	Sau contactați reprezentantul de vânzări local bioMérieux sau un distribuitor autorizat.

*Pentru informații suplimentare despre datele de contact ale Departamentului de asistență clienți și suport tehnic, consultați Anexa B.

DESTINAȚIE PRECONIZATĂ

Utilizarea vizată

BioFire Respiratory Panel 2.1 plus (RP2.1plus) este un test de amplificare a acidului nucleic multiplexat bazat pe PCR și destinat utilizării cu sistemele BioFire[®] FilmArray[®] 2.0 sau BioFire[®] 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 tractului respirator, inclusiv COVID-19.

BioFire RP2.1plus permite identificarea următoarelor tipuri și subtipuri de organisme:

Virusuri	Gram-negative
Adenovirusul	<i>Bordetella parapertussis</i>
Coronavirusul 229E	<i>Bordetella pertussis</i>
Coronavirusul HKU1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Coronavirusul NL63	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Coronavirusul OC43	
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	
Metapneumovirusul uman	
Rinovirusul/Enterovirusul uman	
Virus gripal A (Grupă A), inclusiv subtipuri H1, H3 și H1-2009	
Virusul gripal B	
Virusul paragripal 1	
Virusul paragripal 2	
Virusul paragripal 3	
Virusul paragripal 4	
Virusul sincițial respirator	

Acizii nucleici din organismele virale și bacteriene respiratorii identificate de acest test sunt, în general, detectabile în specimene NPS în timpul fazei acute de infecție. Dacă se utilizează în combinație cu alte informații clinice și epidemiologice,

detectarea și identificarea unor acizi nucleici virali și bacterieni specifici de la persoane care prezintă semne și/sau simptome de infecții respiratorii indică prezența microorganismului identificat și facilitează diagnosticarea infecției respiratorii. Diagnosticarea, tratamentul sau alte decizii legate de tratarea pacientului nu trebuie să se bazeze exclusiv pe rezultatele acestui test.

Rezultatele negative în diagnosticarea unei afecțiuni respiratorii se pot datora unei infecții cu patogeni nedetecți prin intermediul acestui test sau unor infecții ale aparatului respirator inferior care este posibil să nu fie detectate prin intermediul unui eșantion NPS. Rezultatele pozitive nu exclud infecția concomitentă cu alte organisme. Este posibil ca agenții detectați de BioFire RP2.1*plus* să nu fie cauza definitivă a bolii. Pot fi necesare teste suplimentare de laborator (de ex., culturi bacteriene și virale, imunofluorescență și radiografie) la evaluarea unui pacient cu posibilă infecție a tractului respirator.

Utilizatorul vizat și mediul de utilizare preconizat

BioFire RP2.1*plus* este destinat utilizării de către medici și operatori profesioniști de laborator, instruiți într-un mediu de laborator sau sub supravegherea unui operator profesionist de laborator instruit.

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, respirație șuierătoare, dispnee, cefalee și mialgie. Din cauza similarității bolilor cauzate de diferite virusuri și bacterii, diagnosticarea exclusiv pe baza simptomelor clinice este dificilă. Identificarea posibililor 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. BioFire RP2.1*plus* este un test în timp real cu reacție în lanț pentru polimeraza multiplexată imbricată, conceput pentru a identifica simultan acizi nucleici de la 23 de virusuri și bacterii diferite asociate cu infecții ale tractului respirator, dintr-un singur specimen de exsudat nazofaringian (NPS).

Rezumatul organismelor detectate

Adenovirusurile (AdV) sunt un grup format din virusuri ADN neîncapsulate, incluzând șapte specii (de la A până la G).¹ Speciile de adenovirusuri B, C și E cauzează boli respiratorii acute, dar toate tipurile au fost asociate cu boli umane.² Alte specii de adenovirusuri (A, D, F și G) pot cauza o varietate de afecțiuni, inclusiv cistita, gastroenterita și conjunctivita³ și se pot găsi și în eșantioane respiratorii. Focarele apar 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 transmitere în rândul persoanelor aflate în spații închise.⁴⁻⁶ Adenovirusurile au o perioadă de incubare extinsă și persistă la suprafață în stare contagioasă.⁶

Coronavirusuri (CoV) - Coronavirusurile umane au fost stabilite ca agenți patogeni respiratori în anii 1960, iar până în prezent au fost caracterizate șapte variante serologice asociate cu boala umană: patru tipuri (**coronavirusuri 229E, OC43, HKU1, NL63**) care circulă în mod regulat în populațiile umane, constituind aproximativ 15% din răcelile comune^{7,8}, și trei tulpini (**Sindromul respirator din Orientul Mijlociu Coronavirus (MERS-CoV)**, **Sindromul respirator acut sever Coronavirus (SARS-CoV)** și **Sindromul respirator acut sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**) care s-au răspândit de la animale la populațiile umane începând cu 2002⁸ și care reprezintă o amenințare continuă la adresa sănătății publice, reprezentată de agenți patogeni zoonotici în curs de dezvoltare. SARS-CoV a fost declarat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca fiind restrâns în 2003, la mai puțin de 12 luni de la apariția sa și nu au fost raportate cazuri noi din 2004. MERS-CoV, care a fost descris pentru prima dată în 2012,⁹ continuă să provoace focare ocazionale, care sunt caracterizate prin transmisii de la animale la om, urmate de transmiterea de la persoană la persoană.¹⁰ SARS-CoV-2 este noul coronavirus care cauzează COVID-19, o boală care a atins un nivel de pandemie și s-a răspândit la scurt timp de la apariția sa, la sfârșitul anului 2019.^{11,12} Coronavirusurile au fost asociate cu crupul și exacerbarea astmului bronșic.^{13,14} Infecțiile cu coronavirus 229E, OC43, HKU1 și NL63 apar mai des în timpul iernii și se pare că există o periodicitate a circulației.¹⁵ Bolile cauzate de aceste coronavirusuri sunt, în general, auto-limitative.¹⁶ Deși coronavirusurile ca grup sunt cel mai adesea asociate cu infecții ale tractului respirator superior, toate coronavirusurile umane sunt asociate și cu infecții ale tractului respirator inferior, iar MERS-CoV, SARS-CoV și SARS-CoV-2 pot provoca sindromul respirator acut (ARDS), precum și rate semnificative de spitalizare, complicații și deces, în special la pacienții cu probleme de sănătate subiacente.¹⁷ Dintre coronavirusuri, doar infecția cu MERS-CoV cauzează și insuficiență renală acută la mai mult de jumătate dintre pacienți.^{18,19} Infecția cu acest virus este fatală în ~25–76,5% dintre cazuri.¹⁰

Notă: SARS-CoV nu este detectat de BioFire RP2.1*plus*.

Metapneumovirusul uman (hMPV) face parte din familia *Paramyxoviridae*.²⁰ Virusul hMPV a fost descoperit ca patogen respirator la copii în 2001.²¹ Alte studii au confirmat infecțiile cu hMPV la persoane de toate vârstele.²² Cele două genotipuri, A și B, pot circula simultan și nu par să fie diferite în ceea ce privește severitatea bolii.²⁰ Virusul hMPV este a doua cauză principală a bronșiolitei în rândul copiilor mici.²⁰ De asemenea, infecția poate genera numeroase simptome ale tractului respirator superior și inferior: tuse, rinoree, respirație șuierătoare, dispnee și febră.²³ Se estimează că hMPV este răspunzător pentru 5–7% din infecțiile tractului respirator la copii și pentru 3% din cele înregistrate în rândul persoanelor de toate vârstele.²³ Frecvența sezonieră maximă a hMPV este în timpul iernii și la începutul primăverii, perioadă care coincide adesea cu frecvența sezonieră maximă a Virusului Sincizial Respirator (RSV).²⁴

Virusii gripali A și B sunt virusi ARN din familia *Orthomyxoviridae*. Pe parcursul epidemiilor anuale de gripă, 5–20% din populație este afectată de infecțiile tractului respirator superior, cu instalarea rapidă a febrei.²⁵ Tipul predominant de virus gripal diferă adesea din cauza derivațiilor și mutațiilor antigenice.²⁶ Virusul gripal A poate fi subtipat cu genele de hemaglutinină (H) și neuraminidază (N); subtipurile de virus gripal A H1N1 și H3N2 sunt tulpinile cel mai frecvent întâlnite la om. Subtipului H3N2 îi sunt asociate o severitate superioară și o mortalitate crescută.²⁶ Pe parcursul sezonului gripal 2009–2010, Virusul gripal A (H1N1)pdm09 (H1-2009, cunoscută și drept „gripa porcină”) a devenit principalul tip de virus gripal în circulație, răspunzător pentru aproximativ 99% dintre infecțiile cu virusul gripal raportate și, de atunci, a înlocuit tulpinile de H1N1 anterioare anului 2009 (Tabelul 1).²⁷ În prezent, sunt disponibile cel puțin patru tipuri de medicamente antivirale pentru tratamentul virusului gripal – amantadină, rimantadină, zanamivir și oseltamivir. Eficacitatea specifică tipului și rezistența la medicație sunt afectate de apariția de noi tulpini ale virusului.²⁸ Complicațiile implicând pneumonia virală sau bacteriană cresc rata mortalității asociată infecțiilor cu virusul gripal.²⁹

Tabelul 1. Proporții ale infecțiilor cu subtipuri ale virusului gripal în Statele Unite (conform rapoartelor Centrelor pentru controlul bolilor din SUA)

Sezonul gripal ¹	Virusul gripal A	% din Virusul gripal A subtipat			Virusul gripal B
		H1	H1-2009	H3	
2020-2021 ^{2,3}	53,8%	0,0	47,1	52,9	46,2%
2019-2020	58,7%	0,0	92,8	7,2	41,3%
2018-2019	94,3%	0,0	55,5	44,5	5,7%
2017-2018	71,0%	0,0	15,5	84,5	29,0%
2016-2017 ⁴	77,1%	0,0	3,1	96,9	22,9%
2015-2016 ⁴	70,3%	0,0	78,4	21,6	29,7%
2014-2015	83,1%	0,0	0,5	99,5	16,9%
2013-2014	85,2%	0,0	87,3	12,7	14,8%
2012-2013	70,4%	0,0	5,2	94,8	29,6%

¹ CDC FluView, date accesate la 16 decembrie 2020.

² Rezultate cumulate până la 5 decembrie 2020.

³ Sezonul pe parcursul căruia au fost colectate datele clinice prospective privind BioFire RP2.1plus descrise în acest document.

⁴ Sezonul pe parcursul căruia au fost colectate datele clinice prospective privind BioFire RP2plus descrise în acest document.

Virusii paragripali (PIV) sunt virusi ARN din familia *Paramyxoviridae*. În 1950, s-a determinat că virusurile paragripale sunt agenți patogeni respiratori diferiți de virusurile gripale.³⁰ Virusii paragripali se împart în patru tipuri (**virusii paragripali 1, 2, 3 și 4**). Virusul paragripal 1 cauzează epidemii bienale toamna, 50% din cazurile de crup fiind atribuite acestui virus.³⁰ Virusul paragripal 2 cauzează epidemii o dată la unul sau doi ani, acestea putând alterna cu circulația virusului paragripal 1.³⁰ Copiii cu vârsta sub șase luni sunt cu precădere susceptibili la infecția cu virusul paragripal 3, cu focare în secțiile de terapie intensivă de neonatologie. PIV3 este asociat cu cea mai mare rată de mortalitate și morbiditate dintre toate tulpinile³¹, iar epidemiile se declanșează cel mai frecvent primăvara și vara.³⁰ Infecția cu virusul paragripal 4 afectează toate grupele de vârstă din cauza frecvenței reduse de detecție, periodicitatea infecției nu a fost stabilită.^{32,33}

Virusul sincițial respirator (RSV) face parte din categoria virusurilor ARN din familia *Paramyxoviridae*, asociate metapneumovirusurilor și virusurilor paragripale.³⁴ RSV are două subtipuri principale (A și B), a căror prevalență poate varia anual.³⁵ RSV este cauza cea mai frecventă a bolilor respiratorii la sugari, bronșiolita acută reprezentând principala cauză de spitalizare.³⁴ 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 tractul respirator superior.³⁶ Activitatea de vârf al virusului RSV are loc, în general, în ianuarie și februarie.³⁷

Rinovirusurile și Enterovirusurile sunt virusi asociați ARN din familia *Picornaviridae*.³⁸ Există peste 100 de serotipuri de rinovirusuri umane conform serologiei proteinei capsidice.³⁸ Rinovirusul este menționat ca responsabil pentru „răceala comună”, însă poate fi implicat și în inducerea crizelor astmatice și a complicațiilor severe.³⁸ 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.³⁹ Atât rinovirusurile, cât și enterovirusurile sunt prevalente pe întreg parcursul anului.^{40,41}

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.⁴²⁻⁴⁴ 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).^{44,45} 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.⁴⁴ 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.^{46–48} *C. pneumoniae* are o perioadă de incubație de aproximativ trei săptămâni și poate fi transmisă de purtători asimptomatici.⁴⁸ Focarele apar în școli, cazărmi militare și aziluri.⁴⁹ Nu s-a identificat un sezon de vârf pentru infecțiile cu *C. pneumoniae*.

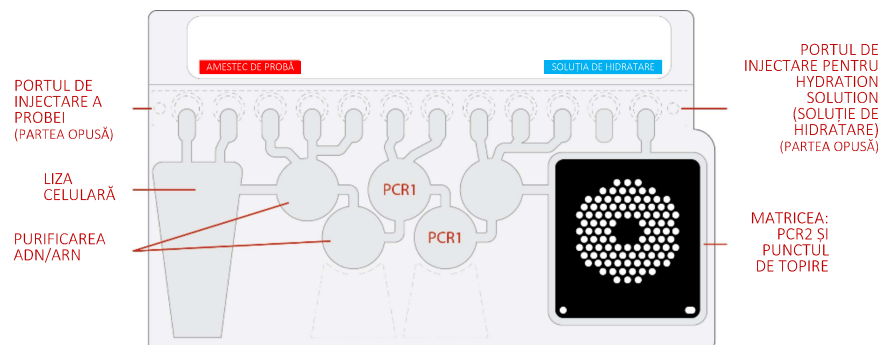
Mycoplasma pneumoniae este un alt agent bacterian al pneumoniei atipice comunitare, frecvent întâlnit în situații epidemice.^{50,51} Perioada de incubație pentru infecția cu *M. pneumoniae* este de aproximativ 1–4 săptămâni.⁵² *M. pneumoniae* nu are un sezon definit de incidență maximă, însă epidemiile au o periodicitate de 3–7 ani.⁵¹

PRINCIPIUL PROCEDURII

Punga BioFire[®] RP2.1*plus* 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 în pungă soluția de hidratare și proba combinată cu Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe), plasează punga într-un modul de instrument BioFire[®] FilmArray[®] System și inițiază o procedură. În mod normal, întreaga procedură durează aproximativ 45 de minute. Detalii suplimentare pot fi găsite în Manualul de operare al sistemului BioFire FilmArray corespunzător.

În timpul unei proceduri, sistemul FilmArray[®]:

- Lizează proba prin agitare (măcinare cu bile), pe lângă liza chimică mediată de Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe).
- Extrage și purifică acizii nucleici din probă cu ajutorul tehnologiei cu perle magnetice.
- Efectuează PCR ierarhizat în sistem multiplexat, după cum urmează:
 - Mai întâi efectuând o transcriere inversă, urmată de o reacție PCR multiplexată din prima etapă (PCR1).
 - Apoi efectuând mai multe reacții PCR secundare în regim monoplex (PCR2) în matrice, pentru a amplifica secvențele în produșii PCR1.
- Utilizează datele curbei termice de topire pentru a detecta ampliconi specifici țintei și analizează datele pentru a genera un rezultat pentru fiecare analit.



MATERIALE INCLUSE

Fiecare kit conține reactivi suficienți pentru a testa 30 de probe (kit cu 30 de teste – nr. ref. 423.740):

- Pungi BioFire RP2.1*plus* ambalate individual
- Sample Buffer Ampoules (Fiole cu soluție tampon pentru probe) de unică folosință
- Hydration Injection Vials (Flacoane de injecție cu soluție de hidratare) preumplute, de unică folosință (albastru)
- Sample Injection Vials (Flacoane de injecție pentru probe) de unică folosință (roșu)
- Transfer Pipette (Pipeta de transfer) ambalată individual
- Software pentru modulul pentru pungi BioFire® RP2.1*plus*
Acest software este necesar pentru a rula BioFire RP2.1*plus* și poate fi descărcat de la adresa <https://www.biofiredx.com/e-labeling/ITIFA20RP21plus10> dacă nu este deja instalat pe sistemele BioFire 2.0 sau BioFire Torch.

MATERIALE NECESARE, DAR NEINCLUSE

- Sistem BioFire® FilmArray® care include:
 - Sistemul BioFire® FilmArray® 2.0 sau BioFire® FilmArray® Torch, inclusiv software-ul de bază specific sistemului care îl însoțește
 - BioFire® FilmArray® Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor)
- Soluție pe bază de clor cu o concentrație de 10% sau un dezinfectant similar

AVERTIZĂRI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE

Măsuri generale de precauție

1. Rezultatele obținute cu testul BioFire RP2.1*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.
2. Pungile BioFire RP2.1*plus* sunt destinate utilizării exclusiv cu sisteme BioFire FilmArray 2.0 și BioFire FilmArray Torch.
3. Verificați întotdeauna data expirării de pe pungă. Nu utilizați punga după data expirării.
4. Pungile BioFire RP2.1*plus* sunt furnizate în recipiente ambalate individual sub vid. Pentru protejarea integrității vidului pungii și garantarea funcționării corespunzătoare, înainte de a dezambala orice pungi în scopul încărcării, asigurați-vă este disponibil un dispozitiv/modul și că acesta este funcțional.

Măsuri de precauție privind siguranța

1. Purtați echipament individual de protecție (EIP) corespunzător, inclusiv mănuși de unică folosință curate, fără pudră, și halate de laborator, dar fără limitare la acestea. Protejați-vă pielea, ochii și mucoasele. Schimbați des mănușile dacă manipulați reactivi sau probe.
2. Manipulați toate probele și deșeurile 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*⁵³
 - Documentul CLSI M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*⁵⁴
 - Consultați Normele intermediare de siguranță în laborator pentru manevrarea și procesarea speciilor asociate cu SARS-CoV-2 www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab-biosafety-guidelines.html sau instrucțiuni mai actuale specifice pentru SARS-CoV-2.
3. Urmăți 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 din domeniul sănătății publice, se suspectează infecția cu SARS-CoV-2 sau MERS-CoV, se recomandă recoltarea unor eșantioane cu măsuri de precauție și control adecvate.
 5. Dacă, în conformitate cu criteriile de screening clinice și epidemiologice curente recomandate de către autoritățile din domeniul sănătății publice, se suspectează infecția cu un virus gripal A nou, se recomandă recoltarea unor eșantioane cu măsuri de precauție adecvate pentru a ține sub control noile virusuri gripale virulente și transmiterea acestora către un departament de sănătate statal sau local pentru testare. În aceste cazuri nu se recomandă cultura virală decât dacă este disponibilă o unitate BSL 3+ care să primească eșantioanele și să creeze culturi din acestea.
 6. Eliminați substanțele utilizate în cadrul acestui test, inclusiv reactivii, probele și fiolele cu soluție tampon, în conformitate cu reglementările federale, naționale și locale.
 7. Sample Buffer (Soluție tampon pentru probe) conține clorură de guanidiniu și Triton X100. Se aplică următoarele afirmații:

Se aplică următoarele afirmații.

- Pericole pentru sănătate
 - Toxicitate orală acută (categoria 4)
 - H302 – Nociv în caz de înghițire.
 - Coroziune/iritație cutanată (categoria 2)
 - H315 – Provoacă iritații cutanate.
 - Leziuni oculare severe/iritarea ochilor (categoria 1)
 - H318 – Provoacă leziuni oculare severe.
- Pericole pentru mediu
 - Periculos pentru mediul acvatic, pericol acvatic acut (categoria 1)
 - H400 – Foarte toxic pentru mediul acvatic.
 - Periculos pentru mediul acvatic, pericol acvatic pe termen lung (categoria 1)
 - H410 – Foarte toxic pentru mediul acvatic, cu efecte pe termen lung.
- Fraze de precauție
 - P260 – Nu inspirați vaporii.
 - P273 – Evitați dispersarea în mediu.
 - P280 – Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.
- Răspuns
 - P391 – Colectați scurgerile.
 - P332 + P313 – Dacă apare iritarea pielii: Consultați medicul.

- P305 + P351 + P338 – ÎN CAZUL CONTACTULUI CU OCHII: Clătiți atent cu apă timp de câteva minute. Îndepărtați lentilele de contact, dacă există și pot fi scoase cu ușurință. Clătiți în continuare.
- P301 + P312 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/doctor dacă nu vă simțiți bine.
- P337 + P313 – Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul.
- Eliminare
 - Eliminați deșeurile și reziduurile în conformitate cu cerințele autorității locale.

Pentru informații suplimentare, consultați Fișa cu date de securitate (FDS) BioFire RP2.1*plus*: <https://www.biofiredx.com/e-labeling/IT10092>

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

AVERTISMENT: nu adăugați niciodată înălbitor la Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) sau deșeurile de probe.

9. Soluția pe bază de clor, un dezinfectant recomandat, este coroziv și poate provoca iritații sau leziuni severe la nivelul ochilor sau pielii. Vaporii sau ceața pot irita tractul respirator. Înălbitorul este nociv în cazul ingurgitării 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 BioFire RP2.1*plus* este extrem de sensibil, este important să luați măsurile necesare pentru a preveni contaminarea probei și a zonei de lucru, respectând cu strictețe procedura de testare prezentată în acest document de instrucțiuni, inclusiv aceste recomandări:

- Personalul de laborator poate fi purtător contagios asimptomatic de diverși patogeni respiratori sau îi poate elibera și poate contamina în mod neașteptat eșantionul în timpul procesării. Se recomandă respectarea atentă a etapelor descrise în acest document pentru procesarea eșantioanelor, pentru a evita o posibilă contaminare. Probele trebuie procesate într-o nișă curată de securitate biologică, dacă aceasta este disponibilă, sau în conformitate cu instrucțiunile laboratorului local. În cazul în care nu utilizați o nișă de securitate biologică, folosiți în schimb o hotă de laborator (de exemplu, stația de lucru AirClean PCR), un scut de protecție (de exemplu, Bel-Art Scienceware Splash Shields) sau un scut facial atunci când pregătiți probele.
- 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.
- Se recomandă evitarea manipulării eșantioanelor sau a pungilor într-o zonă în care se procesează de obicei cultura agenților patogeni respiratori și/sau se testează imunofluorescențe, cu excepția cazului în care zona este mai întâi bine curățată.

- Înainte de procesarea eșantioanelor, curățați cu atenție zona de lucru și BioFire® Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi BioFire) cu o soluție de curățare corespunzătoare, cum ar fi înălbitor 10% proaspăt preparat sau un dezinfectant similar. Pentru a evita acumularea de reziduuri și posibila afectare a eșantioanelor sau interferențe cauzate de dezinfectanți, ștergeți suprafețele dezinfectate cu apă.
- Eșantioanele și pungile trebuie manipulate și/sau testate pe rând. Schimbați întotdeauna mănușile și curățați zona de lucru înainte de a trece la punga 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.
- Dacă este posibil, evitați recoltarea sau manipularea eșantioanelor în zone expuse la substanța de vaccinare pentru a preveni contaminarea cu patogenii detectați de BioFire RP2.1*plus* (de ex., virusul gripal, poliovirusul, SARS-CoV-2 și *Bordetella pertussis*). Procedați cu atenție în timpul acestor proceduri pentru a preveni contaminarea. Unele vaccinuri acelulare 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 cu ampliconi

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 BioFire RP2.1*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 cu amplicon, respectați instrucțiunile de mai sus, dar și următoarele instrucțiuni:

- Eliminați pungile folosite într-un recipient adecvat pentru substanțe biologice periculoase imediat după finalizarea procedurii.
- Evitați manipularea excesivă a pungilor după finalizarea procedurilor de testare.
- Schimbați mănușile după manipularea unei pungi folosite.
- Evitați expunerea pungilor la obiecte ascuțite sau orice obiecte care pot cauza perforarea pungii.

AVERTISMENT: dacă observați lichid pe exteriorul unei pungi, acesta și punga trebuie izolate imediat și eliminate într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic. Dispozitivul și spațiul de lucru trebuie decontaminate conform instrucțiunilor din manualul de operare al sistemului FilmArray corespunzător.

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

3. Mediile de transport sau serul fiziologic pot conține organisme neviabile și/sau acizi nucleici la niveluri care pot fi detectate de BioFire RP2.1*plus*.

Prezența organismelor neviabile și/sau a acizilor nucleici din mediile de transport sau serul fiziologic poate conduce la rezultate fals pozitive ale testelor.

Măsurile de precauție privind raportarea către instituțiile de sănătate publică

Reglementările locale, statale și federale privind comunicarea informațiilor privind bolile care trebuie raportate sunt actualizate în permanență și includ un număr de organisme care trebuie supravegheate și investigații privind focarele.^{55,56} 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 statale și/sau locale și trebuie să se adreseze laboratoarelor din domeniul sănătății publice locale și/sau statale pentru instrucțiuni privind transmiterea probelor izolate și/sau clinice.

Rezultatele pozitive pentru cazurile de SARS-CoV-2, MERS-CoV sau cazurile noi suspectate de virus gripal trebuie raportate către departamentele de sănătate de stat, locale sau federale, în conformitate cu cerințele locale de raportare. 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.

În conformitate cu legile locale, naționale și federale, furnizorii de servicii medicale trebuie să informeze imediat autoritățile din domeniul sănătății publice (după caz) cu privire la orice persoană în cazul căreia se testează prezența virusului MERS-CoV, dacă aceasta îndeplinește criteriile pentru un pacient aflat sub investigație (<https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/case-def.html#pui>).

Măsură de precauție legată de Regulamentul REACH (CE 1907/2006)

Această declarație se aplică numai țărilor din Uniunea Europeană (UE) care au legătură cu Regulamentul de înregistrare, evaluare, autorizare și restricționare a substanțelor chimice (REACH) (CE 1907/2006):

Se recomandă incinerarea tuturor materialelor asociate testului, inclusiv materialele utilizate pentru curățarea scurgerilor, ambalajele contaminate și/sau testele IVD neutilizate și expirate. Vă rugăm să vă asigurați că respectați reglementările locale privind eliminarea produsului.

DEPOZITAREA, MANIPULAREA ȘI STABILITATEA REACTIVILOR

1. Depozitați kitul de testare, inclusiv pungile cu reactivi și soluțiile tampon, la temperatura camerei (15–25°C). **A NU SE REFRIGERA.**
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. Eliminați orice fel de componente rămase dintr-un kit după utilizarea 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.

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

^a Am evaluat depozitarea timp de până la 30 de zile a articolelor congelate pentru acest tip de probă. Cu toate acestea, pot fi acceptabile durate de depozitare mai lungi la temperaturi de -70°C sau mai mici pentru articolele congelate. Respectați regulile și protocoalele instituției dvs. privind validarea stocării probelor.

NOTĂ: Eșantioanele nu trebuie centrifugate înainte de testare.

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

PROCEDURA

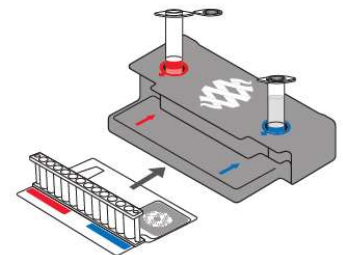
Utilizați mănuși curate și alt Echipament Individual de Protecție (EIP) la manipularea pungilor și probelor. Pregătiți pungile BioFire RP2.1*plus* una câte una și schimbați mănușile înainte de a manipula o nouă probă sau o nouă pungă. După ce proba a fost introdusă în pungă, introduceți-o imediat în dispozitiv pentru a iniția procedura. După finalizarea procedurii, eliminați punga într-un recipient pentru substanțe biologice periculoase.

Pasul 1: Pregătiți punga

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

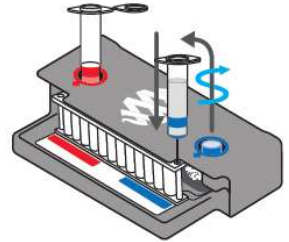
NOTĂ: punga poate fi utilizată chiar dacă închiderea etanșă prin vidare nu este intactă. Încercați să hidratați punga urmând pașii din secțiunea „Hidratarea pungii”. Dacă hidratarea se realizează cu succes, continuați procedura. În caz contrar, eliminați punga și folosiți o pungă nouă pentru testarea probei.

3. Verificați data expirării înscrisă pe pungă. Nu utilizați pungă expirate.
4. Introduceți punga în Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungă), aliniind eticheta roșie și cea albastră de pe pungă cu săgețile roșii și albastre de pe Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungă).
5. Introduceți un **Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe)** cu capac roșu în **godeul roșu** al Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor).
6. Introduceți un **Hydration Injection Vial (Flacon de injecție cu soluție de hidratare)** cu capac albastru în **godeul albastru** al Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor).



Pasul 2: Hidratați punga

1. Deșurubați **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** din capacul albastru.
2. Scoateți **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)**, lăsând capacul albastru în BioFire Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi BioFire).
3. Introduceți vârful canulei **Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare)** în **portul de hidratare a pungilor** aflat chiar sub săgeata albastră a Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor).
4. 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.
 - Dacă soluția de hidratare nu este trasă automat în pungă, reluați Pasul 2 pentru a verifica dacă sigiliul **orificiului de hidratare al pungii** a fost rupt. Dacă observați că soluția de hidratare nu este trasă în pungă din nou, eliminați punga curentă, scoateți o pungă nouă și reluați procedura de la *Pasul 1: pregătiți punga*.
5. verificați dacă punga a fost hidratată.
 - Întoarceți 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 pelete albe), repetați Pasul 2 pentru a vă asigura că sigiliul **orificiului de hidratare al pungii** a fost rupt. Dacă observați că Hydration Solution (soluția de hidratare) nu este aspirată în pungă nici în cazul acesta, eliminați punga actuală, luați o pungă nouă și repetați procedura de la *Pasul 1: pregătiți punga*.



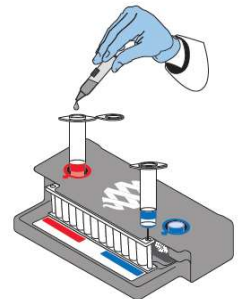
Pasul 3: Pregătiți amestecul de probă

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



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

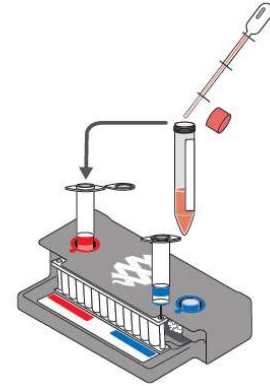
- Apăsăți ferm pe secțiunea texturată din plastic de pe lateralul fiolei până când se rupe sigiliul.
- Răsturnați fiola peste flaconul cu capac roșu **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)** și transferați Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) printr-o mișcare de strângere lentă, 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.

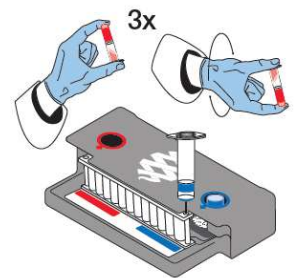
AVERTISMENT: Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) este nocivă în cazul ingurgitării și poate cauza leziuni grave ale ochilor și iritații cutanate.

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



NOTĂ: NU utilizați Transfer Pipette (Pipeta de transfer) pentru a amesteca proba după încărcarea în Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe).

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

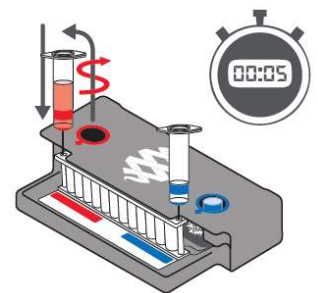


Pasul 4: Încărcați amestecul de probă

- Răsuciți ușor pentru a desface 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 Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor) și introduceți vârful canulei Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) în portul pentru probă al pungii, aflat chiar sub săgeata roșie de pe Pouch Loading Station (Stație de încărcare a pungilor).
- 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.
 - Întoarceți eticheta cu codul de bare și verificați dacă lichidul a pătruns în godeul pentru reactivi de lângă orificiul de încărcare pentru probe.



- Dacă punga nu aspiră proba din **Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe)**, aceasta trebuie eliminată. Luați o pungă nouă și repetați procedura de la *Pasul 1: pregătiți punga*.
- 5. Eliminați **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 periculoase din punct de vedere biologic.
- 6. Notați Sample ID (Cod probă) în zona dedicată de pe eticheta pungii (sau lipiți un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare) și îndepărtați punga de pe FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare a pungilor FilmArray).

Pasul 5: Rulați procedura pentru punga pregătită

Software-ul BioFire® FilmArray® include pe ecran instrucțiuni pas cu pas care ghidează operatorul pe parcursul efectuării unei proceduri. Mai jos, veți regăsi instrucțiuni sintetizate pentru sistemele BioFire FilmArray 2.0 și BioFire FilmArray Torch. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați Manualul de operare pentru sistemul BioFire FilmArray corespunzător.

BioFire FilmArray 2.0

1. Asigurați-vă că sistemul (dispozitivul și calculatorul) este pornit și că software-ul este lansat.
2. Urmați instrucțiunile de pe ecran și procedurile descrise în manualul de operare pentru a introduce punga într-un modul, introduceți punga, proba și datele operatorului.
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 BioFire RP2.1plus.**

4. Introduceți Sample ID (Codul probei). Sample ID (Cod probă) poate fi introdus manual sau scanat folosind scannerul de coduri de bare, în cazul în care utilizați un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare.
5. Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați protocolul corespunzător pentru tipul de probă din meniul derulant Protocol. BioFire RP2.1plus include un singur protocol în lista derulantă.
6. 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.**

7. Verificați pe ecran Run Information (Informații privind procedura). 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: Moara cu bile generează un zgomot ascuțit audibil în primul minut de funcționare.**

8. După ce procedura s-a încheiat, urmați instrucțiunile de pe ecran pentru a îndepărta punga și apoi eliminați-o imediat într-un recipient pentru deșeuri de substanțe biologice periculoase.
9. Fișierul procedurii este salvat automat în baza de date a software-ului BioFire, iar raportul de testare poate fi vizualizat, tipărit și/sau salvat în format PDF.

BioFire FilmArray Torch

1. Asigurați-vă că sistemul este pornit.
2. Selectați pe ecranul tactil un modul disponibil sau scanați codul de bare de pe pungă, folosind scannerul 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 BioFire RP2.1plus.**

4. Introduceți Sample ID (Codul probei). Sample ID (Cod probă) poate fi introdus manual sau scanat folosind scannerul de coduri de bare, în cazul în care utilizați un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare.
5. Introduceți punga în modulul disponibil.
 - Asigurați-vă că eticheta aplicatorului pungii se află deasupra pungii și nu este îndoită. După ce introduceți punga, modulul va prinde punga și o va trage în cameră.
6. Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați protocolul corespunzător pentru tipul de probă din meniul derulant Protocol. BioFire RP2.1plus include un singur protocol 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 Run Information (Informații privind procedura). Dacă sunt corecte, selectați Start Run (Pornire procedură).
După inițierea procedurii, ecranul va afișa o listă a pașilor care efectuați de către modul și numărul de minute rămase din procedură.

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

9. După încheierea procedurii, scoateți punga parțial împinsă în afară și eliminați-o imediat într-un recipient pentru reziduuri cu pericol biologic.
10. Fișierul procedurii este salvat automat în baza de date a software-ului BioFire, iar raportul de testare poate fi vizualizat, tipărit și/sau salvat în format PDF.

CONTROLUL CALITĂȚII

Process Controls (Controalele 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 drojdia *Schizosaccharomyces pombe*. Drojdia 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 toți pașii efectuați cu punga BioFire RP2.1plus Panel au fost finalizați cu succes.

2. PCR2 Control (Controlul PCR2)

Testul PCR2 Control (Controlul PCR2) detectează ținta ADN uscată în godeurile matricei, alături de primerii corespunzători. 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 respinge automat procedura dacă temperatura de topire (T_m) pentru RNA Process Control (Controlul procedurii 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 procedurii 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.^{57,58} Pentru instrucțiuni privind obținerea valorilor T_m ale testului de control, consultați Manualul de operare a sistemului BioFire FilmArray corespunzător. PCR2 Control (Controlul PCR2) se utilizează pentru mai multe tipuri de pungi BioFire și poate fi, prin urmare, utilizat pentru monitorizarea sistemului atunci când sunt utilizate mai multe tipuri de pungi pe același sistem FilmArray.

Controale externe

Controalele externe trebuie utilizate în conformitate cu protocoalele laboratorului și cerințele corespunzătoare ale organizației de acreditare, după cum este cazul. Mediile de transport sau serul fiziologic pot fi utilizate drept control negativ extern. Probele caracterizate anterior drept pozitive sau cele negative îmbogățite cu organisme bine caracterizate pot fi utilizate drept controale pozitive. Pot fi disponibile și materiale de control disponibile comercial, de la alți producători; acestea trebuie utilizate în conformitate cu instrucțiunile producătorilor și cu instrucțiunile cerințele organizațiilor de acreditare corespunzătoare, după caz.

 **NOTĂ:** Contaminarea poate cauza rezultate pozitive contrare așteptărilor în controalele externe negative sau pozitive. În cazul în care se observă rezultate pozitive contrare așteptărilor, curățați și decontaminați temeinic spațiul de lucru și contactați Serviciul de asistență pentru clienți dacă rezultatele contrare așteptărilor persistă.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Interpretarea testelor

La finalizarea PCR2, dispozitivul 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 operare pentru sistemul BioFire FilmArray corespunzător). Apoi, software-ul BioFire FilmArray efectuează o serie de analize și alocă un rezultat final al testului. Etapele analizelor sunt descrise mai jos.

Analiza curbilor de topire. Software-ul BioFire FilmArray evaluează curba de topire ADN pentru fiecare godeu din matricea PCR2, pentru a determina dacă un produs PCR a fost prezent 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 așteptat 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 similară (cca. 1°C). Testele care nu îndeplinesc aceste criterii sunt desemnate drept negative.

Interpretarea organismelor

Pentru majoritatea organismelor detectate de BioFire RP2.1*plus*, organismul este raportat drept Detected (Detectat) dacă un singur test corespunzător este pozitiv. De exemplu, Metapneumovirusul uman va avea un rezultat Detected (Detectat) în raportul de testare pentru Metapneumovirus uman Detected (Detectat) dacă testul hMPV este pozitiv (cel puțin două dintre cele trei godeuri de test hMPV au puncte de topire pozitive similare cu valorile T_m care se regăsesc în intervalul T_m specific testului). Rezultatele testului pentru Adenovirus, Virusul gripal A, MERS-CoV și SARS-CoV-2 depind de interpretarea rezultatelor obținute prin mai multe teste. Interpretarea și măsurile pentru aceste rezultate ale unor teste multiple sunt prezentate mai jos.

Adenovirusul

Punga BioFire RP2.1*plus* conține cinci teste (Adeno2, Adeno3, Adeno6, Adeno7.1 și Adeno8) pentru detectarea Adenovirusului. Software-ul BioFire 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 un test sau o orice combinație de teste este pozitiv(ă), rezultatul raportului de testare va fi Adenovirusul Detected (Detectat). Dacă toate testele sunt negative, rezultatul raportului de testare va fi Adenovirusul Not Detected (Nedetectat).

Virusul gripal A

Testele din BioFire RP2.1*plus* au atât scopul de a detecta Virusul gripal A, cât și de a diferenția între subtipurile de hemaglutinină obișnuite. În acest scop, BioFire RP2.1*plus* utilizează două teste pentru Virusul gripal 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 virusul gripal A se bazează pe rezultatele combinate ale celor cinci teste menționate în Tabelul 2. Un rezultat Equivocal (Echivoc) pentru virusul gripal A (sau pentru testul de subtipare) poate apărea în situațiile în care titrarea virusului în eșantion este redusă și nu poate fi detectată de unul sau mai multe din testele necesare (Tabelul 2). De asemenea, un rezultat Equivocal (Echivoc) pentru virusul gripal A poate indica prezența unui subtip atipic de virus gripal A (de ex., tipurile aviare H7N9 sau H5N1) sau o nouă tulpină a virusului gripal A. Eșantioanele cu un rezultat Equivocal (Echivoc) sau subtipurile multiple de Virusul gripal A detectate trebuie retestate o dată.

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

Rezultatul	Test	Teste FluA-pan (n=2)	FluA-H1-2	FluA-H1-2009	FluA-H3	Măsură
Virusul gripal A Not Detected (Nedetectat)		Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Niciuna
Virusul gripal A H1		≥ 1 pozitiv	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	
Virusul gripal A H3		≥ 1 pozitiv	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Positive (Pozitiv)	
Virusul gripal A H1-2009		≥ 1 pozitiv	Any result (Orice rezultat)	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)	
Virusul gripal A H1 Virusul gripal A H3		≥ 1 pozitiv	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)	Positive (Pozitiv)	Infecțiile multiple sunt posibile, însă rare ^a , reluati testul O DATA pentru confirmarea rezultatului ^b
Virusul gripal A H1-2009 Virusul gripal A H3		≥ 1 pozitiv	Any result (Orice rezultat)	Positive (Pozitiv)	Positive (Pozitiv)	
Virusul gripal A (niciun subtip detectat)		2 positive (pozitiv)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Reluați testul (a se vedea mai jos)
Virusul gripal A Equivocal (Echivoc)		1 pozitiv (pozitiv)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Retestați o dată (consultați secțiunea „Result Summary (Rezumatul rezultatelor)” de mai jos pentru instrucțiuni suplimentare).
Virusul gripal A H1 Equivocal (Echivoc)		Negative (Negativ)	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	
Virusul gripal A H3 Equivocal (Echivoc)		Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Negative (Negativ)	Positive (Pozitiv)	
Virusul gripal A H1-2009 Equivocal (Echivoc)		Negative (Negativ)	Any result (Orice rezultat)	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)	

^a BioFire RP2.1plus poate detecta simultan mai multe virusuri gripale conținute în vaccinuri multivalente (consultați secțiunea „Limitări”).

^b Rezultatele pozitive de subtipuri multiple trebuie confirmate prin alte teste aprobate de subtipare a virusului gripal.

Virusul gripal A (niciun subtip detectat)

Dacă ambele teste FluA-pan sunt pozitive, dar niciunul dintre testele de subtipare a hemaglutininei nu este pozitiv, interpretarea este Virus gripal A (niciun subtip detectat). 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 Virus gripal 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 retestarea are același rezultat, funcționarea pungilor BioFire RP2.1plus trebuie verificată folosind materialele externe de control corespunzătoare (probe confirmate drept pozitive pentru Virus gripal A H1, Virus gripal A H3 și Virus gripal A H1-2009). De asemenea, se recomandă efectuarea unui control negativ pentru verificarea contaminării produsului PCR. Dacă BioFire RP2.1plus 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 BioFire RP2.1*plus* conține două tipuri diferite de teste pentru detectarea MERS-CoV. Un test vizează gena proteinei membranare (M) (test MERS1), iar celălalt vizează gena anvelopei (E) (testul MERS2). Software-ul BioFire interpretează independent fiecare dintre aceste teste, iar rezultatele sunt combinate într-un 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 o dată. Dacă ambele teste sunt negative, rezultatul raportului de testare va fi Not Detected (Nedetectat).

SARS-CoV-2



Punga BioFire RP2.1*plus* conține două tipuri diferite de teste pentru detectarea SARS-CoV-2. Ținta fiecărui test este prezentată în Tabelul 3 de mai jos. Software-ul BioFire FilmArray interpretează fiecare test independent și, dacă unul sau ambele teste sunt pozitive, raportul de testare va afișa pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) rezultatul Detected (Detectat). În cazul în care ambele teste sunt negative, rezultatul raportului de testare pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) va fi Not Detected (Nedetectat).

Tabelul 3. Gene țintă pentru testele SARS-CoV-2 pe sistemul BioFire RP2.1*plus*

Numele testului	Genă țintă
SARSCoV2-1	Gena proteinei Spike (S)
SARSCoV2-2	Gena proteinei membranare (M)

Raportul de testare BioFire RP2.1*plus*

Raportul de testare BioFire RP2.1*plus* se afișează automat după finalizarea unei proceduri și poate fi tipărit sau salvat în format PDF. Fiecare raport include: Run Summary (Rezumatul procedurii), Result Summary (Rezumatul rezultatelor) și o secțiune Run Details (Detaliile procedurii).

 BioFire® Respiratory Panel 2.1 plus		 <small>www.BioFireDx.com</small>	
Run Summary			
Sample ID:	Example Report	Run Date:	08 Dec 2015 12:00 AM
Detected:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Controls:	Passed
Equivocal:	◆Influenza A		
Result Summary			
Viruses			
Not Detected	Adenovirus		
Not Detected	Coronavirus 229E		
Not Detected	Coronavirus HKU1		
Not Detected	Coronavirus NL63		
Not Detected	Coronavirus OC43		
Not Detected	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)		
✓ Detected	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)		
Not Detected	Human Metapneumovirus		
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus		
◆ Equivocal	Influenza A		
Not Detected	Influenza B		
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		
Bacteria			
Not Detected	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)		
Not Detected	<i>Bordetella pertussis</i> (pbxP)		
Not Detected	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
Not Detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Run Details			
Pouch:	RP2.1 <i>plus</i> v1.0	Protocol:	NPS2 v3.2
Run Status:	Completed	Operator:	Anonymous
Serial No.:	01234567	Instrument:	FA0000
Lot No.:	012345		

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 organism au fost negative, atunci mențiunea 'None' (Niciunul) va fi afișată în câmpul Detected (Detectat). Controls (Controale) sunt marcate drept Passed (Aprobat), Failed (Respins) sau Invalid (Nevalid). Tabelul 4 include informații suplimentare pentru fiecare dintre rezultatele posibile din câmpurile de control.

Tabelul 4. Interpretarea câmpului Controls (Controale) din Raportul de testare BioFire RP2.1plus

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)) a 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 operare pentru FilmArray corespunzător sau contactați departamentul de suport tehnic. După ce eroarea a fost eliminată, reluați testul sau efectuați-l din nou pe un alt dispozitiv.

Result Summary (Rezumatul rezultatelor)

Secțiunea **Result Summary (Rezumatul rezultatelor)** din raportul de testare listează rezultatul pentru fiecare țintă testată de kit. Rezultatele posibile pentru fiecare organism sunt: Detected (Detectat), Not Detected (Nedetectat) sau Invalid (Nevalid). (Este posibil și un rezultat Equivocal (Echivoc) pentru Virus gripal A și subtipurile sale și pentru MERS-CoV.) Tabelul 5 include explicații pentru fiecare interpretare și orice măsuri ulterioare necesare pentru obținerea unui rezultat final.

Tabelul 5. Raportarea rezultatelor și măsurile necesare

Rezultatul	Explicație	Măsură
Detected (Detectat) ^a	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 NEGATIVE (NEÎMBOGĂȚITE) (de ex., nu au îndeplinit cerințele pentru un rezultat pozitiv descrise în secțiunea „Interpretarea testelor” de mai sus)	Raportați rezultatele.

Rezultatul	Explicație	Măsură
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 Combinația de rezultate ale testelor pozitive și negative pentru Virus gripal A (consultați Tabelul 2) și/sau pentru MERS-CoV a fost neconcludentă.	Reluați testarea probei inițiale O DATĂ și raportați rezultatul retestării. ^b
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 4, „Interpretarea Câmpului Control (Control) din Raportul de testare FilmArray” pentru instrucțiuni.

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

^b Rezultatele echivoce pot apărea în situațiile în care titrarea virusului în eșantion este redusă (sub LD). De asemenea, rezultatele Equivocal (Echivoc) pot indica prezența unei noi tulpini de Virus gripal A sau reactivitatea cu virusurile gripale A non-umane sau virusuri gripale A umane rare care nu sunt H1, H1-2009 sau H3. Astfel de tulpini produc, în general, rezultate de tipul Virus gripal A Equivocal (Echivoc) sau Virus gripal A (niciun subtip detectat).

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) 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 (Cod probă) 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 (Cod probă) este singurul câmp editabil din raport.

Change Summary				
Field	Changed To	Changed From	Operator	Date
¹ Sample ID	New Example Id	Old Example Id	Anonymous	06 Apr 2020

LIMITĂRI

1. Destinat exclusiv utilizării pe bază de prescripție medicală.
2. Testele BioFire RP2.1*plus* trebuie efectuate exclusiv pe sisteme BioFire FilmArray 2.0 și BioFire FilmArray Torch.
3. BioFire RP2.1*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 (de exemplu, istoricul călătoriilor sau contactul cu un caz probabil sau confirmat de MERS-CoV) și alte date de care dispune clinicianul care evaluează pacientul.
5. Performanța BioFire RP2.1*plus* a fost evaluată exclusiv pentru utilizarea cu eșantioane umane.
6. BioFire RP2.1*plus* nu a fost validat pentru testarea altor eșantioane decât cele de exsudat nazofaringian (NPS) în mediu de transport sau ser fiziologic.
7. Performanța BioFire RP2.1*plus* nu a fost stabilită pentru eșantioanele recoltate de la persoane fără semne sau simptome de infecție respiratorie.
8. Performanța BioFire RP2.1*plus* nu a fost evaluată în mod special pentru eșantioanele NPS recoltate de la subiecți imunocompromiși.
9. Performanța acestui dispozitiv nu a fost evaluată la populația vaccinată împotriva COVID-19.
10. Efectul tratamentului cu antibiotice asupra performanței testului nu a fost evaluat.
11. Performanța BioFire RP2.1*plus* nu a fost evaluată cu posibilele medicamente de interferență pentru tratamentul virusului gripal sau al virușilor de răceli. Efectul de interferență a fost evaluat doar pentru substanțele menționate în secțiunea Interferențe. Interferențele substanțelor care nu au fost evaluate pot determina rezultate eronate.
12. Performanța BioFire RP2.1*plus* pentru monitorizarea tratamentului infecțiilor cu oricare dintre organismele incluse în panel nu a fost evaluată.
13. Performanța BioFire RP2.1*plus* în screening-ul sângelui și al produselor sanguine nu a fost evaluată.
14. Rezultatele fals pozitive și fals negative pot fi rezultatul unei varietăți de surse și cauze, de aceea este important ca aceste rezultate să fie utilizate împreună cu alte date clinice, epidemiologice sau de laborator.
15. Detectarea acidului nucleic viral și bacterian este influențată de colectarea 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 probelor.
16. Un rezultat BioFire RP2.1*plus* negativ nu exclude posibilitatea unei infecții virale sau bacteriene. Rezultatele negative de testare pot fi cauzate de prezența unor variante ale secvențelor din regiunea vizată de test, de prezența unor inhibitori, de erori tehnice, de confuzii legate de probe, de o infecție cauzată de un organism nedetectat de panel sau de infecții ale tractului respirator inferior care nu sunt detectate prin intermediul unui eșantion de exsudat nazofaringian. 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. Diagnosticarea, tratamentul sau alte decizii legate de tratarea pacientului nu trebuie bazate exclusiv pe rezultatele negative.
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 preconizate 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. Caracteristicile de performanță pentru virusul gripal A au fost stabilite în momentul în care tipurile predominante de virusuri gripali în circulație erau A H1-2009, A H1 și A H3. Performanța de detectare a virusului gripal A poate diferi dacă există alte tulpini de virus gripal A în circulație sau în cazul apariției unui nou virus de acest tip.
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*, Coronavirusul 229E, Virusul gripal A H1, Virusul gripal A H3, Virusul gripal B, Virusul paragripal 1 și Virusul paragripal 4 au fost stabilite în principal pe baza eșantioanelor clinice retrospective. Caracteristicile de performanță pentru Virusul gripal A H1 și MERS-CoV au fost stabilite cu precădere pe baza unor eșantioane clinice artificiale.
22. Datele prospective privind performanța clinică au fost obținute de la o populație în care virusul MERS-CoV nu era în circulație.
23. Testele de subtipare BioFire RP2.1*plus* pentru virusul gripal A vizează exclusiv gena hemaglutininei (H). BioFire RP2.1*plus* nu detectează și nu diferențiază subtipurile de Virus gripal A asociate neuraminidazei (N).
24. Este posibil ca BioFire RP2.1*plus* să nu poată distinge între tulpinile virale existente și noile variante emergente. De exemplu, BioFire RP2.1*plus* poate detecta Virusul gripal A H3N2v (identificat inițial în august 2011), dar nu va putea distinge această variantă de virusul gripal A H3N2 sezonier. 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.
25. Administrarea recentă a vaccinurilor nazale (de ex., FluMist) anterior colectării eșantionului NPS ar putea determina o detecție corectă a virusurilor din vaccin cu BioFire RP2.1*plus*, însă este posibil să nu reprezinte o infecție cu agenții respectivi.
26. Din cauza similarității genetice între Rinovirusul uman și Enterovirus, BioFire RP2.1*plus* nu le poate diferenția în mod viabil. Dacă această diferențiere a virusurilor este necesară, un rezultat Detected (Detectat) pentru Rinovirus/Enterovirus obținut cu BioFire RP2.1*plus* trebuie verificat printr-o metodă alternativă (de ex., cultură celulară sau analiza secvențelor).
27. BioFire RP2.1*plus* 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 BioFire RP2.1*plus* dacă se suspectează în mod specific infecția cu *B. pertussis*; recomandăm, în schimb, utilizarea exclusiv a unui test molecular pentru *B. pertussis* aprobat pentru utilizarea pe pacienții suspecți de infecții ale tractului respirator care pot fi atribuite *B. pertussis*.
 - Din cauza sensibilității reduse, testul BioFire RP2.1*plus* *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 BioFire RP2.1*plus* (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 BioFire RP2.1*plus* (*ptxP*) a fost creat să fie specific pentru *B. pertussis*. Însă testul BioFire RP2.1*plus* *Bordetella pertussis* (*ptxP*) poate amplifica și secvențe pseudogene pentru toxina pertussis, atunci când sunt prezente în *B. bronchiseptica* și în *B. parapertussis*. Reactivitatea încrucișată a fost observată numai la concentrații mari (de exemplu $\geq 1,2E+09$ UFC/ml).

28. Există un risc de rezultate fals pozitive din cauza contaminării cu organisme, acizi nucleici, substanța de vaccinare, produse amplificate sau din cauza unor semnale nespecifice în test. Se recomandă acordarea unei atenții speciale pentru *Măsuri de precauție de laborator* din secțiunea *Avertizări și măsuri de precauție*.
29. Mediile de transport sau serul fiziologic pot conține organisme neviabile și/sau acid nucleic la niveluri care pot fi detectate de BioFire RP2.1*plus*.
30. Există un risc de rezultate fals pozitive asociate amplificării nespecifice și reactivității încrucișate cu organismele prezente în tractul respirator. Reactivitatea încrucișată observată și estimată pentru BioFire RP2.1*plus* este descrisă în secțiunea *Specificitate analitică (reactivitate încrucișată)*. Rezultatele eronate pot fi generate și de reactivitatea încrucișată cu organisme care nu au fost evaluate sau cu noi variante emergente ale secvențelor.
31. Primerii pentru ambele teste BioFire RP2.1*plus* SARS-CoV-2 au secvențe similare substanțial cu Coronavirusul RaTG13 de la lilieci (cod: MN996532), astfel că este de așteptat o reactivitate încrucișată cu această secvență virală strâns legată. În plus, testul SARSCoV2-2 poate reacționa încrucișat cu coronavirusul Pangolin (cod: MT084071) și cu alte două secvențe de coronavirus tip SARS de la lilieci (cod: MG772933 și MG772934). Este puțin probabil ca aceste virusuri să se găsească într-un eșantion clinic uman de exsudat nazofaringian; dar, dacă este prezent, produsele cu reactivitate încrucișată generate de BioFire RP2.1*plus* vor fi detectate drept Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) (consultați secțiunea *Specificitate analitică (reactivitate încrucișată)*).
32. Performanța clinică nu a fost stabilită pentru toate variantele de SARS-CoV-2 aflate în circulație, însă se anticipează că reflectă variantele predominante aflate în circulație la momentul și în locul de desfășurare a evaluării clinice. Performanța la momentul testării poate varia în funcție de variantele aflate în circulație, inclusiv tulpinile nou apărute de SARS-CoV-2 și prevalența acestora care se poate schimba în timp.
33. Unele tulpini de *B. bronchiseptica* (rareori izolate la om) sunt purtătoare de secvențe de inserție IS1001 identice cu cele asociate majorității tulpinilor de *B. parapertussis*. Aceste secvențe vor fi amplificate de testul IS1001 și raportate de BioFire RP2.1*plus* ca *Bordetella parapertussis* (IS1001).
34. Testul BioFire RP2.1*plus* pentru detectarea Rinovirusului/Enterovirusului uman 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 $\geq 4,5E+07$ UFC/ml.

BIOFIRE RP2.1PLUS ȘI BIOFIRE RP2PLUS

BioFire RP2.1*plus* (nr. ref.: 423.740) a fost dezvoltat adăugând reactivii necesari pentru a detecta țintele SARS-CoV-2 în panoul existent BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 *plus* (RP2*plus*) (nr. ref.: RFIT-ASY-0136, RFIT-ASY-0137). Testele pentru toți analiții partajați de cele două panouri și condițiile de reacție nu s-au modificat față de BioFire RP2*plus*. S-au efectuat studii pentru a demonstra rezultatele noilor teste SARS-CoV-2 și pentru a demonstra că toate caracteristicile de performanță dată de BioFire RP2*plus* nu sunt afectat de modificarea panoului. Studiile inițiale pentru BioFire RP2*plus* rămân relevante pentru rezultatele BioFire RP2.1*plus*.

VALORILE ANTICIPATE

În cadrul evaluării clinice prospective a testului original BioFire RP2*plus*, au fost recoltate și testate un număr de 1612 eșantioane eligibile (NPS), dintre care 918 probe prospective proaspete (Categoría I) și 694 de probe arhivate/congelate prospective (Categoría II), în trei centre de studiu din Statele Unite, într-un interval de aproximativ șase luni (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016). Rezumatele valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) pentru eșantioanele din Categoría I și, respectiv, II, stratificate în funcție de locația de recoltare a eșantionului, sunt prezentate în Tabelul 6 și Tabelul 7.

Tabelul 6. Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) în funcție de centrul de recoltare pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2*plus* (Categoría I Eșantioane prospective proaspete) (septembrie 2016 – noiembrie 2016)

Rezultat pentru BioFire RP2 <i>plus</i>	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 preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)
Virusuri								
Adenovirusul	66	7,2%	25	7,6%	7	2,5%	34	11,2%
Coronavirusul 229E	9	1,0%	4	1,2%	5	1,8%	0	0%
Coronavirusul HKU1	1	0,1%	0	0%	1	0,4%	0	0%
Coronavirusul NL63	1	0,1%	0	0%	0	0%	1	0,3%
Coronavirusul OC43	12	1,3%	4	1,2%	1	0,4%	7	2,3%
Metapneumovirusul uman	5	0,5%	2	0,6%	2	0,7%	1	0,3%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	378	41,2%	146	44,1%	69	24,3%	163	53,8%
Virusul gripal A	3	0,3%	2	0,6%	0	0%	1	0,3%
Virusul gripal A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul gripal A H1-2009	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul gripal A H3	3	0,3%	2	0,6%	0	0%	1	0,3%
Virusul gripal 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%
Virusul sincițial respirator	50	5,4%	9	2,7%	5	1,8%	36	11,9%
Gram-negative								
<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 7. Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) în funcție de centrul de recoltare pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2*plus* (Categorია II Eșantioane prospective arhivate) (ianuarie 2016 – martie 2016)

Rezultat pentru BioFire RP2 <i>plus</i>	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 preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)
Virusuri								
Adenovirusul	52	7,5%	18	7,2%	20	8,2%	14	7,0%
Coronavirusul 229E	7	1,0%	2	0,8%	3	1,2%	2	1,0%
Coronavirusul HKU1	54	7,8%	28	11,2%	16	6,6%	10	5,0%
Coronavirusul NL63	49	7,1%	24	9,6%	17	7,0%	8	4,0%
Coronavirusul OC43	26	3,7%	8	3,2%	10	4,1%	8	4,0%
Metapneumovirusul uman	76	11,0%	26	10,4%	25	10,3%	25	12,4%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	124	17,9%	43	17,2%	44	18,1%	37	18,4%
Virusul gripal A	75	10,8%	9	3,6%	27	11,1%	38	18,9%
Virusul gripal A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul gripal A H1-2009	74	10,7%	9	3,6%	27	11,1%	38	18,9%
Virusul gripal A H3	1	0,1%	0	0%	0	0%	1	0,5%
Virusul gripal 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%
Virusul sincițial respirator	149	21,5%	59	23,6%	51	21,0%	39	19,4%
Gram-negative								
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	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%

În cadrul evaluării clinice prospective a BioFire RP2.1*plus*, 524 de eșantioane eligibile (NPS) au fost colectate și testate în trei centre de studiu din Statele Unite în aproximativ patru luni (iulie – octombrie 2020). Rezumatul valorii preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1*plus*) pentru cei trei analiți observați în timpul acestui studiu stratificat în funcție de locația de colectare a eșantioanelor este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8. Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1*plus*) în funcție de centrul de recoltare pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2.1*plus* (iulie – octombrie 2020)

Rezultat pentru BioFire RP2.1 <i>plus</i>	Total (n=524)		Centrul 1 (n=309) Tampa Bay, FL		Centrul 2 (n=110) Lake Success, NY		Centrul 3 (n=105) Chicago, IL	
	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)
Adenovirusul	3	0,6%	3	1,0%	0	0%	0	0%
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	66	12,6%	46	14,9%	12	10,9%	8	7,6%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	33	6,3%	12	3,9%	11	10,0%	10	9,5%

Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2*plus* (Categorია I și II Eșantioane prospective combinate) (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016) este prezentat în Tabelul 9. Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1*plus*) în funcție de grupa de vârstă pentru cei trei analiți observați în evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2.1*plus* (iulie – octombrie 2020) este prezentat în Tabelul 10.

Tabelul 9. Rezumatul valorilor predictive (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2plus) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2plus (Categorii I și II Eșantioane prospective) (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016)

Rezultat pentru BioFire RP2.1plus	În total (N=1612)		≤ 5 ani (N=885)		6–21 ani (N=331)		22–49 ani (N=128)		50+ ani (N=268)	
	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)
Virusuri										
Adenovirusul	118	7,3%	96	10,8%	18	5,4%	2	1,6%	2	0,7%
Coronavirusul 229E	16	1,0%	3	0,3%	7	2,1%	1	0,8%	5	1,9%
Coronavirusul HKU1	55	3,4%	37	4,2%	9	2,7%	2	1,6%	7	2,6%
Coronavirusul NL63	50	3,1%	41	4,6%	6	1,8%	2	1,6%	1	0,4%
Coronavirusul 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%
Virusul gripal A	78	4,8%	29	3,3%	20	6,0%	13	10,2%	16	6,0%
Virusul gripal A H1	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Virusul gripal A H1-2009	74	4,6%	26	2,9%	19	5,7%	13	10,2%	16	6,0%
Virusul gripal A H3	4	0,2%	3	0,3%	1	0,3%	0	0%	0	0%
Virusul gripal 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	199	12,3%	168	19,0%	10	3,0%	8	6,3%	13	4,9%
Gram-negative										
<i>Bordetella parapertussis</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%

Tabelul 10. Rezumatul valorilor preconizate (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1plus) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2.1plus (iulie – octombrie 2020)

Rezultat pentru BioFire RP2.1plus	În total (N=524)		0–18 de ani (N=55)		19–40 de ani (N=170)		41–60 de ani (N=146)		61+ ani (N=153)	
	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)	Nr.	Valoare preconizată (%)
Adenovirusul	3	0,6%	1	1,8%	2	1,2%	0	0%	0	0%
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	66	12,6%	5	9,1%	24	14,1%	22	15,1%	15	9,8%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	33	6,3%	19	34,5%	5	2,9%	7	4,8%	2	1,3%

De asemenea, cele mai frecvente detecții multiple (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) obținute pe parcursul evaluării clinice prospective BioFire RP2*plus* (Categorii I și II eşantioane prospective combinate) (ianuarie – martie și septembrie – noiembrie 2016), stratificate în funcție de grupa de vârstă, sunt prezentate în Tabelul 11. Per total, BioFire RP2*plus* a detectat cel puțin un organism într-un total de 1020 de probe (cu o rată de rezultate pozitive de 63,3%; 1020/1612). BioFire RP2*plus* a detectat două sau mai multe organisme în 24,0% dintre probele pozitive (245/1020; 15,2% din totalul probelor testate, 245/1612). Detectarea polimicrobiană unică (conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1*plus*) obținută pe parcursul evaluării clinice prospective BioFire RP2.1*plus* (iulie – octombrie 2020) stratificată în funcție de grupa de vârstă este prezentată în Tabelul 12. Per total, BioFire RP2.1*plus* a detectat cel puțin un organism într-un total de 101 de eşantioane (cu o rată de rezultate pozitive de 19,3%; 101/524). Sistemul BioFire RP2.1*plus* a detectat două organisme în 1,0% din eşantioanele pozitive (1/101; 0,2% din totalul eşantioanelor testate, 1/524).

Tabelul 11. Rezumatul valorilor preconizate (detecții multiple cu ≥ 5 ocurențe, conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2*plus*) 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)
Adenovirusul + 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%)
HRV/EV + PIV3	11 (0,7%)	10 (1,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirusul + RSV	10 (0,6%)	8 (0,9%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Adenovirusul + 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%)

Tabelul 12. Rezumatul valorilor preconizate (detecții multiple, conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2.1*plus*) în funcție de grupa de vârstă pentru Evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2.1*plus* (iulie – octombrie 2020)

Combinăție de detecții multiple	Total (N=524)	0–18 ani (N=55)	19–40 ani (N=170)	41–60 ani (N=146)	61+ ani (N=153)
Adenovirus + SARS-CoV-2	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)

CARACTERISTICILE DE PERFORMANȚĂ

Performanța clinică

Evaluarea clinică prospectivă a BioFire RP2plus (2015–2017)

Performanța clinică a testului original BioFire RP2plus a fost stabilită în cadrul unui studiu multicentric efectuat în trei locații geografice de studiu diferite din SUA, în anumite perioade ale sezoanelor de prevalență a afecțiunilor 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 13 include un rezumat al informațiilor demografice pentru cele 1612 probe incluse în studiul prospectiv.

Tabelul 13. Rezumatul demografic pentru evaluarea clinică prospectivă BioFire RP2plus

		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%)
	50+ ani	268 (17%)	43 (7%)	189 (36%)	36 (7%)
Statut	Subiect tratat ambulatoriu	329 (20%)	77 (13%)	66 (13%)	186 (37%)
	Subiect spitalizat	640 (40%)	229 (39%)	197 (37%)	214 (42%)
	Departament ul de urgențe	643 (40%)	275 (47%)	264 (50%)	104 (21%)
Total		1612	581	527	504

Performanța BioFire RP2plus a fost evaluată prin compararea rezultatelor testelor BioFire RP2plus cu panelul patogenilor respiratori multiplex autorizat de FDA (principală 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 autorizat de FDA). Testele comparative pentru *B. paraptussis* au fost create pentru a amplifica o altă secvență decât cea amplificată de BioFire 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) cu valori preconizate 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 $100\% \times (TP / (TP + FN))$. Adevărat pozitiv (TP) indică faptul că atât BioFire RP2*plus*, cât și metoda comparativă au generat un rezultat pozitiv pentru acest analit specific, iar fals negativ (FN) indică faptul că rezultatul BioFire RP2*plus* a fost negativ, în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost pozitiv. Concordanța procentuală negativă (NPA) a fost calculată ca $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Adevărat negativ (TN) indică faptul că atât BioFire RP2*plus*, cât și metoda comparativă au generat rezultate negative, iar fals pozitiv (FP) indică faptul că rezultatul BioFire RP2*plus* 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 BioFire RP2*plus* 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 BioFire RP2*plus* și/sau retestarea prin metoda comparativă. Rezultate prospective ale studiului sunt sumarizate în Tabelul 14.

Tabelul 14. Rezumatul evaluării prospective a performanțelor clinice ale BioFire RP2*plus*

Analit		Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
		TP / (TP + FN)	%	II 95%	TN / (TN + FP)	%	II 95%
Virusuri							
Adenovirus ^a	Proaspete	36/38	94,7	82,7–98,5	850/880	96,6	95,2–97,6
	Înghețate	34/36	94,4	81,9–98,5	640/658	97,3	95,7–98,3
	În total	70/74	94,6	86,9–97,9	1490/1538	96,9	95,9–97,6
CoV-229E ^b	Proaspete	5/5	100	56,6–100	909/913	99,6	98,9–99,8
	Înghețate	6/7	85,7	48,7–97,4	686/687	99,9	99,2–100
	În total	11/12	91,7	64,6–98,5	1595/1600	99,7	99,3–99,9
CoV-HKU1 ^c	Proaspete	1/1	100	-	917/917	100	99,6–100
	Înghețate	42/42	100	91,6–100	640/652	98,2	96,8–98,9
	În total	43/43	100	91,8–100	1557/1569	99,2	98,7–99,6
CoV-NL63 ^d	Proaspete	0/0	-	-	917/918	99,9	99,4–100
	Înghețate	40/40	100	91,2–100	645/654	98,6	97,4–99,3
	În total	40/40	100	91,2–100	1562/1572	99,4	98,8–99,7
CoV-OC43 ^e	Proaspete	11/13	84,6	57,8–95,7	904/905	99,9	99,4–100
	Înghețate	22/28	78,6	60,5–89,8	662/666	99,4	98,5–99,8
	În total	33/41	80,5	66,0–89,8	1566/1571	99,7	99,3–99,9
hMPV ^f	Proaspete	5/5	100	56,6–100	913/913	100	99,6–100
	Înghețate	68/70	97,1	90,2–99,2	616/624	98,7	97,5–99,3
	În total	73/75	97,3	90,8–99,3	1529/1537	99,5	99,0–99,7
HRV/EV ^g	Proaspete	320/328	97,6	95,3–98,8	532/590	90,2	87,5–92,3
	Înghețate	105/108	97,2	92,1–99,1	567/586	96,8	95,0–97,9
	În total	425/436	97,5	95,5–98,6	1099/1176	93,5	91,9–94,7
FluA ^h	Proaspete	3/3	100	43,9–100	915/915	100	99,6–100
	Înghețate	75/75	100	95,1–100	616/616	100	99,4–100
	În total	78/78	100	95,3–100	1531/1531	100	99,7–100
FluA H1	Proaspete	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Înghețate	0/0	-	-	691/691	100	99,4–100
	În total	0/0	-	-	1609/1609	100	99,8–100
FluA H1-2009	Proaspete	0/0	-	-	918/918	100	99,6–100
	Înghețate	74/74	100	95,1–100	617/617	100	99,4–100
	În total	74/74	100	95,1–100	1535/1535	100	99,8–100

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

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

^b Singurul eșantion FN a fost negativ la CoV-229E la testarea cu o metodă moleculară independentă. Toate cele cinci eșantioane FP au fost negative la CoV-229E la testarea cu o metodă moleculară independentă.

^c CoV-HKU1 a fost detectat la 3/12 eșantioane FP la retestarea folosind metoda comparativă.

^d 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.

^e Dintre cele opt eșantioane FN, șase au avut rezultate TP 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.

- ^f 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.
- ^g 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 BioFire 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.
- ^h Trei eșantioane au fost excluse din analiza pentru Virus gripal A: unul ca urmare a rezultatului unei metode comparative Virus gripal A (Niciun subtip detectat) și două ca urmare a unui rezultat de Equivocal (Echivoc) de la BioFire RP2plus pentru Virusul gripal A.
- ⁱ 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.
- ^j Singurul eșantion FP a fost negativ la PIV1 la testarea cu o metodă moleculară independentă.
- ^k 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.
- ^l 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 BioFire 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.
- ^m PIV4 a fost detectat la 1/7 eșantioane FP, folosind o metodă moleculară independentă.
- ⁿ 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.
- ^o *B. paraptussis* a fost detectată în singurul eșantion FN la retestarea cu BioFire RP2plus.
- ^p *B. pertussis* a fost detectată la ambele eșantioane FN și FP folosind o metodă moleculară independentă.
- ^q *C. pneumoniae* a fost detectată în singurul eșantion FP, folosind o metodă moleculară independentă.
- ^r *M. pneumoniae* a fost detectată în singurul eșantion FN la retestarea cu BioFire 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.

BioFire 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 eșantioanelor, 245/1020; Tabelul 15). 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 mult organisme care nu fuseseră detectate prin metodele comparative (rezultate fals pozitive).

Celei 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 16.

Tabelul 15. Prevalența analizilor în Detecțiile multiple, conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2plus

Analit	Prevalența în Detecțiile multiple (N=245)	
Virusuri		
Adenovirusul	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%

Analit	Prevalența în Detecțiile multiple (N=245)	
PIV1	5	2,0%
PIV2	15	6,1%
PIV3	21	8,6%
PIV4	12	4,9%
RSV	105	42,9%
Gram-negative		
<i>B. parapertussis</i> (IS1001)	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 16. Combinații de detecții multiple (≥ 5 cazuri), conform determinărilor efectuate cu BioFire RP2plus

Combinații de detecții multiple distincte			Total Detecții multiple	Numărul de eșantioane cu detecții fals pozitive	Analit (analizi) fals pozitiv(i) ^a
Analitul 1	Analitul 2	Analitul 3			
Adenovirusul	HRV/EV		30	15	Adenovirusul (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)
Adenovirusul	RSV		10	5	Adenovirusul (4), RSV (1)
Adenovirusul	HRV/EV	RSV	9	5	Adenovirusul (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

^a 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 testele inițiale pe eșantioane în cadrul studiului prospectiv a fost de 99,3% (1611/1623) (95% II: 98,7%–99,6%); 12 teste nu au avut succes (unul din cauza unui test incomplet, unul din cauza unei erori de dispozitiv, zece din cauza unor eșecuri la control). Pentru două teste (2/1623; 0,1%) nu s-a finalizat procedura inițială, ducând la o rată de succes pentru dispozitiv de 99,9% (1621/1623) (95% II: 99,6%–100%) 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) (95% II: 98,9%–99,7%) 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.

Evaluarea clinică prospectivă a BioFire RP2.1plus (2020)

Performanța clinică a BioFire RP2.1plus a fost stabilită în cadrul unui studiu multicentric, derulat în trei centre de studiu din SUA, distincte din punct de vedere geografic, între iulie și octombrie 2020. Pentru studiul clinic a fost obținut un număr total de 534 de eșantioane NPS; 10 dintre acestea au fost excluse din analiza finală a datelor. Motivele excluderii eșantioanelor au fost: s-a dovedit că eșantionul nu respecta criteriile de includere după înregistrarea acestuia (volum insuficient, N=1; eșantion stocat la temperatura incorectă, N=6), un eșec al procedurii BioFire RP2.1plus cu un volum insuficient pentru retestare (N=1) și imposibilitatea de a determina o interpretare prin metoda comparativă compozită pentru un specimen din cauza rezultatelor nevalide ale metodei comparative (Regula nr. 3, Tabelul 18, N=2). Setul final de date a inclus 524 de eșantioane. Tabelul 17 include un rezumat al informațiilor demografice pentru cele 524 de eșantioane incluse în studiu.

Tabelul 17. Rezumatul demografic pentru evaluarea clinică prospectivă a BioFire RP2.1plus

		În total	Centrul 1	Centrul 2	Centrul 3
Sex	Masculin	270 (52%)	170 (55%)	53 (48%)	47 (45%)
	Feminin	251 (48%)	139 (45%)	54 (49%)	58 (55%)
	Necunoscut	3 (< 1%)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)
Vârsta	0–18 de ani	55 (10%)	24 (8%)	18 (16%)	13 (12%)
	19–40 de ani	170 (32%)	102 (33%)	45 (41%)	23 (22%)
	41–60 de ani	146 (28%)	93 (30%)	33 (30%)	20 (19%)
	61+ ani	153 (29%)	90 (29%)	14 (13%)	49 (47%)
Total		524	309	110	105

Performanța sistemului BioFire RP2.1plus a fost evaluată prin compararea rezultatelor testului pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) cu o metodă comparativă combinată având trei teste cu Autorizația FDA din SUA pentru utilizare în caz de urgență (EUA). Regulile de interpretare pentru determinarea rezultatelor metodei comparative EUA combinate sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18. Regulile de interpretare a metodei comparative combinate pentru evaluarea clinică a BioFire RP2.1^a

Nr. regulă	Rezultatele EUA	Rezultatul combinat
1	Pos/Pos/Any (Poz/Poz/Orice)	Positive (Pozitiv)
2	Neg/Neg/Any (Neg/Neg/Orice)	Negative (Negativ)
3	Pos/Neg/Inv (Poz/Neg/Nev)	<i>specimen excluded</i> (eșantion exclus)
4	Inv/Inv/Any (Nev/Nev/Orice)	<i>specimen excluded</i> (eșantion exclus)

^a „Any” (Orice) poate fi pozitiv, negativ sau nevalid. Rezultatele „Inv” (nevalid) includ toate rezultatele care nu sunt definitive, cum ar fi cele echivoce, nedeterminate, nerezolvate sau neconcludente.

Performanța rezultatului testului pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) efectuat cu BioFire RP2.1plus este rezumată în Tabelul 19. Concordanța procentuală pozitivă (PPA) a fost calculată ca $100\% \times (TP / (TP + FN))$. Adevărat pozitiv (TP) indică faptul că atât BioFire RP2.1plus cât și metoda comparativă au generat un rezultat pozitiv pentru analitul specific, iar fals negativ (FN) indică faptul că rezultatul BioFire RP2.1plus a fost negativ, în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost pozitiv. Concordanța procentuală negativă (NPA) a fost calculată ca $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Adevărat negativ (TN) indică faptul că atât BioFire RP2.1plus cât și metoda comparativă au generat rezultate negative, iar fals pozitiv (FP) indică faptul că rezultatul BioFire RP2.1plus a fost pozitiv, în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost negativ. S-a calculat intervalul de încredere binomial exact bilateral la 95% (95%CI). PPA a fost de 98,4% (61/62), iar NPA a fost de 98,9% (457/462). SARS-CoV-2 a fost detectat în singurul eșantion FN de către toate cele trei teste EUA ale metodei comparative. Dintre cele cinci eșantioane FP, SARS-CoV-2 a fost detectat de unul dintre

cele trei teste EUA comparative în patru dintre eșantioane, determinând o interpretare negativă a metodei EUA comparative (Regula nr. 2, Tabelul 18); SARS-CoV-2 a fost detectat în eșantionul FP rămas folosindu-se o metodă moleculară independentă suplimentară.

Tabelul 19. Performanța testului BioFire RP2.1plus pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)

Analit	Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
	TP / (TP + FN)	%	II 95%	TN / (TN + FP)	%	II 95%
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	61/62 ^a	98,4	91,4–99,7%	457/462 ^b	98,9	97,5–99,5%

^a SARS-CoV-2 a fost detectat în singurul eșantion FN prin toate cele trei metode comparative combinate.

^b SARS-CoV-2 a fost detectat în 4/5 eșantioane FP cu doar una dintre cele trei metode comparative combinate. SARS-CoV-2 a fost detectat în eșantionul FP rămas (1/5) printr-o metodă moleculară independentă suplimentară.

A fost observată o singură detecție polimicrobiană formată din două organisme (0,2% din toate eșantioanele, 1/524; și 1,0% din eșantioanele pozitive, 1/101; Tabelul 20).

Tabelul 20. Combinații de detecție multiple determinate de BioFire RP2.1plus, studiu prospectiv

Combinații de detecție concomitentă distincte (Performanța ^a)		Numărul total de eșantioane cu detecție concomitentă
Analitul 1	Analitul 2	
Adenovirusul	Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) (TP)	1
Detecții concomitente totale		1

^a Performanța a fost determinată numai pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)

Rata generală de succes pentru testele inițiale a fost de 99,6% (525/527). Pentru două teste (2/527; 0,4%) nu s-a finalizat procedura inițială, ducând la o rată de succes a dispozitivului de 99,6% (525/527) pentru testele inițiale pe eșantioane. Un eșantion a permis reluarea testării și s-au obținut rezultate valabile după o singură retestare. Din cele 525 de teste pentru care procedura s-a finalizat cu succes la testarea inițială, toate au avut controale valide ale pungilor. Aceasta echivalează cu o rată de succes de 100% (525/525) pentru controalele pungilor în procedurile finalizate în testele inițiale pe eșantioane.

Testarea eșantioanelor arhivate preselectate cu testul original BioFire RP2plus (2015–2017)

O parte dintre analiții de pe BioFire RP2plus 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 companiei BioFire. Aceste eșantioane au fost NPS arhivate în eșantioane VTM selectate pentru că generaseră anterior rezultate pozitive pentru unul dintre următorii analiți: coronavirus 229E, virusul gripal A H1, virusul gripal A H3, virusul gripal 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 27.

Un total de 217 eșantioane clinice arhivate retrospective preselectate au fost inițial primite spre testare în cadrul acestui studiu retrospectiv. Anterior testării cu BioFire RP2plus, 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 autorizat 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 autorizat 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 BioFire RP2*plus* nevalide 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 autorizat 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 BioFire 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 BioFire RP2*plus* valabile au fost obținute pentru 20 dintre aceste 20 de eșantioane arhivate.

Un rezumat al informațiilor demografice disponibile pentru aceste 214 eșantioane arhivate este disponibil în Tabelul 21.

Tabelul 21. 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%)
	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 BioFire RP2*plus* și ale metodelor comparative în testarea eșantioanelor retrospective sunt prezentate în Tabelul 22, grupate după analit.

Tabelul 22. Rezumatul datelor de performanță a BioFire RP2*plus* în testarea probelor arhivate

Analit	Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
	TP / (TP + FN)	%	II 95%	TN / (TN + FP)	%	II 95%
Virusuri						
Adenovirusul	0/0	0	N/A (Nu este cazul)	189/194	97,4	94,1–98,9
CoV-229E ^a	15/15	100	79,6–100	175/175	100	97,9–100
CoV-HKU1	0/0	0	N/A (Nu este cazul)	194/194	100	98,1–100
CoV-NL63	2/2	100	34,2–100	192/192	100	98,0–100

Analit	Concordanța procentuală pozitivă			Concordanța procentuală negativă		
	TP / (TP + FN)	%	II 95%	TN / (TN + FP)	%	II 95%
CoV-OC43	0/0	0	N/A (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
Virusul gripal A	22/22	100	85,1–100	172/172	100	97,8–100
Virusul gripal A H1	3/3	100	43,9–100	191/191	100	98,0–100
Virusul gripal A 2009-H1	1/1	100	20,7–100	193/193	100	98,0–100
Virusul gripal A H3	18/18	100	82,4–100	176/176	100	97,9–100
Virusul gripal B ^b	16/16	100	80,6–100	177/177	100	97,9–100
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	0/0	0	N/A (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 ^c	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
Bacterii						
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001) ^d	16/16	100	80,6–100	4/4	100	51,0–100
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) ^e	25/26	96,2	81,1–99,3	160/162	98,8	95,6–99,7
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^f	17/17	100	81,6–100	176/176	100	97,9–100
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^g	16/16	100	80,6–100	171/173	98,8	95,9–99,7

^a 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.

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

^c 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.

^d Testele comparative PCR pentru *B. parapertussis* 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.

^e 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*.

^f 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 exclus din calculul performanței pentru *C. pneumoniae*.

^g 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 BioFire RP2plus. Eșantioanele au fost inițial identificate ca pozitive la MERS-CoV prin intermediul a două teste PCR având drept țintă uPE și ORF1A în timpul epidemiei de MERS-CoV din Coreea de Sud din 2015. Concordanța procentuală pozitivă (PPA) a rezultatelor BioFire RP2plus cu rezultatele testelor anterioare a fost de 100% (Tabelul 23).

Tabelul 23. Rezumatul performanțelor BioFire RP2plus pentru MERS-CoV pe probele arhivate

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

Testarea eșantioanelor de SARS-CoV-2 preselectate arhivate cu testul BioFire RP2.1plus (2020)

Eșantioanele de SARS-CoV-2 preselectate arhivate au fost utilizate pentru a evalua performanța noilor teste BioFire RP2.1 SARS-CoV-2 în testarea eșantioanelor clinice. Aceasta a implicat testarea a 50 de eșantioane NPS naturale retrospective (arhivate) care au fost caracterizate anterior ca fiind pozitive la SARS-CoV-2 de diferite teste care aveau autorizație EUA. Eșantioanele au fost obținute de la trei laboratoare distincte din punct de vedere geografic din Statele Unite (Tabelul 24) și au fost colectate în lunile martie și aprilie 2020.

Tabelul 24. Metode de identificare și sursă pentru eșantioane arhivate

Centru	Locație	Eșantioane pozitive testate
Centrul 1	Salt Lake City, Utah	15
Centrul 2	Seattle, Washington	15
Centrul 3	Omaha, Nebraska	20

Eșantioanele pozitive au fost randomizate și testate împreună cu 50 de eșantioane NPS care au fost colectate înainte de decembrie 2019, cu alte cuvinte se aștepta ca aceste eșantioane să fie negative la SARS-CoV-2. Concordanța procentuală pozitivă (PPA) a fost determinată comparând rezultatul observat al testului cu rezultatul așteptat al testului, pe baza testării anterioare în laborator, iar concordanța procentuală negativă (NPA) a fost determinată comparând rezultatul observat al testului pentru specimene negative la SARS-CoV-2 cu rezultatul așteptat pentru Not Detected (Nedetectat). Din cauza unor erori ale dispozitivului, pe parcursul testării au fost excluse două eșantioane (unul pozitiv și unul negativ). Rezultatele de la celelalte 98 de eșantioane ce au putut fi evaluate sunt prezentate în (Tabelul 25). Pentru eșantioanele arhivate SARS-CoV-2, PPA a fost de 98% (48/49), iar NPA a fost de 100%.

Tabelul 25. Rezumatul datelor privind performanța testului BioFire RP2.1plus pentru eșantioane SARS-CoV-2 NPS arhivate

Grad de acord cu o compoziție de analiți cunoscută						
Metoda comparativă	PPA: TP/(TP+FN)	%	II 95%	CPN: TN/(TN+FP)	%	II 95%
EUA 1	14/15 ¹	93,3	[70,2–98,8%]	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)
EUA 2	15/15	100	[79,6–100%]	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)
EUA 3	19/19	100	[83,2–100%]	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)	N/A (Nu este cazul)
Eșantioane negative	N/A (Nu este cazul)	NA	N/A (Nu este cazul)	49/49	100	[92,7–100%]
Concordanță totală	48/49¹	98	[89,3–99,6%]	49/49	100	[92,7–100%]

¹ Un eșantion FN a fost pozitiv după retestare

De reținut: dintre cele 48 de eșantioane cu rezultate SARS-CoV-2 Detected (Detectat), pentru 10,4% (5/48) BioFire RP2.1plus a identificat alți analiți (Tabelul 26).

Tabelul 26. Analiți suplimentari identificați de BioFire RP2.1plus în 48 de eșantioane cu rezultate SARS-CoV-2 Detected (Detectat)

Analiți suplimentari	Număr observat (%)
Adenovirusul	1 (2,1%)
HRV/EV	4 (8,3%)

Testarea eșantioanelor artificiale cu testul original BioFire RP2plus (2015–2017)

Virusul gripal A H1 și MERS-CoV sunt atât de rare încât eforturile de testare pe probe prospective 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 Virusul gripal A H1 și MERS-CoV inactiv la niveluri clinic relevante

(cuprinse între 2x–1000x Limita de detecție (LD) și, respectiv, 0,2–1000x LD) 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 BioFire RP2*plus* pe eșantioanele artificiale sunt prezentate în Tabelul 27.

Tabelul 27. Performanța BioFire RP2*plus* folosind eșantioane artificiale

Analit	Sensibilitate/PPA			Specificitate/CPN		
	TP / (TP + FN)	%	II 95%	TN / (TN + FP)	%	II 95%
Virusul gripal A H1	47/48 ^a	97,9	89,1–99,6	50/50	100	92,9–100
MERS-CoV ^b	50/50	100	92,9–100	50/50	100	92,9–100

^a Eșantionul FN a fost îmbogățit cu virusul gripal 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 pentru Virusul gripal A Equivocal (Echivoc) sau Virusul gripal A H1 Equivocal (Echivoc) și au fost excluse din calculul performanței pentru Virusul gripal A H1.

^b BEI Resources, NIAID, NIH: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), EMC/2012, Heat-Inactivated, NR-50171.

Testarea eșantioanelor artificiale de SARS-CoV-2 cu testul BioFire RP2.1*plus* (2020)

Testarea cu eșantioane clinice arhivate a fost completată cu testarea a 50 de eșantioane clinice artificiale, îmbogățite cu izolatul SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inactivat la diverse niveluri de LD (25 la 2xLD, 15 la 3xLD și 10 la 5xLD) și randomizate cu zece eșantioane neîmbogățite. Fiecare eșantion a fost un eșantion natural NPS unic care a fost colectat înainte de decembrie 2019, cu alte cuvinte se aștepta ca aceste eșantioane să fie negative la SARS-CoV-2. PPA a fost stabilit comparând rezultatele observate ale testului pentru eșantioanele artificiale de la eșantioane clinice unice cu valoarea așteptată pentru rezultatul Detected (Detectat). PPA și NPA sunt prezentate în Tabelul 28. Pentru testarea cu eșantioane artificiale SARS-CoV-2, atât PPA, cât și NPA au fost 100%.

Tabelul 28. Testare eșantioane artificiale SARS-CoV-2 cu BioFireRP2.1*plus*

	Grad de acord cu o compoziție de analiți cunoscută			
	PPA: TP/(TP+FN)	%	CPN: TN/(TN+FP)	%
Concordanță totală	50/50	100%	10/10	100%
II 95%	[92,9–100%]		[72,2–100%]	

Studiu clinic comparativ pentru BioFire RP2*plus* (2020)

S-a efectuat un studiu clinic comparativ între sistemele BioFire RP2*plus* și BioFire RP2.1*plus* modificat pentru a se demonstra performanța echivalentă a tuturor testelor non-SARS-CoV-2. Acesta a fost efectuat folosind 220 de eșantioane clinice retrospective naturale (arhivate). Eșantioanele arhivate au fost alese exclusiv pe baza conținutului de analit. Atunci când era cunoscut, nivelul de analit nu a fost folosit pentru selectarea eșantioanelor. Eșantioanele au fost divizate pentru a fi testate separat cu fiecare test. Această comparație a eșantioanelor arhivate demonstrează performanța echivalentă între BioFire RP2*plus* și BioFire RP2.1*plus* pentru analiți partajați, având valori totale de 97,6% pentru PPA și de 99,8% pentru NPA (Tabelul 29).

Tabelul 29. Comparația performanței testului BioFire RP2.1*plus* cu testul BioFire RP2*plus* original, pe eșantioane arhivate

Analit	RP2.1+ RP2+	RP2.1- RP2+	PPA	RP2.1- RP2-	RP2.1+ RP2-	NPA
Virusuri						
Adenovirusul	14	1	93,3%	203	2	99%
Coronavirusul 229E	10	1	90,9%	209	0	100%
Coronavirusul HKU1	10	0	100%	208	2	99%
Coronavirusul NL63	10	0	100%	210	0	100%
Coronavirusul OC43	10	0	100%	210	0	100%
Metapneumovirusul uman	12	0	100%	208	0	100%
Rinovirusul/Enterovirusul uman	19	3	86,4%	195	3	98,5%

Analit	RP2.1+ RP2+	RP2.1- RP2+	PPA	RP2.1- RP2-	RP2.1+ RP2-	NPA
Virusul gripal A	30	0	100%	180	0	100%
Virusul gripal A H1	5	0	100%	215	0	100%
Virusul gripal A H1-2009	12	0	100%	208	0	100%
Virusul gripal A H3	13	0	100%	207	0	100%
Virusul gripal B	10	0	100%	210	0	100%
Virusul paragripal 1	9	0	100%	211	0	100%
Virusul paragripal 2	11	0	100%	209	0	100%
Virusul paragripal 3	10	1	90,9%	208	1	99,5%
Virusul paragripal 4	11	0	100%	209	0	100%
Virusul sincițial respirator	10	0	100%	210	0	100%
Gram-negative						
<i>Bordetella parapertussis (IS1001)</i>	10	0	100%	210	0	100%
<i>Bordetella pertussis (ptxP)</i>	10	0	100%	210	0	100%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10	0	100%	210	0	100%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10	0	100%	210	0	100%
În total	246	6	97,6%	4350	8	99,8%

Toate cele 220 de eșantioane testate în studiul clinic comparativ au fost colectate înainte de decembrie 2019 și le-a fost testată specificitatea SARS-CoV-2. Aceste date sunt sumarizate în Tabelul 30, împreună cu valorile pentru specificitate de la celelalte studii. Valoarea NPA globală (specificitatea) pentru toate cele trei studii pentru eșantioane clinice individuale naturale a fost de 279/279 (100%; Tabelul 30).

Tabelul 30. Valoare NPA totală BioFire RP2.1plus (specificitate) pentru SARS-CoV-2

	CPN: TN/(TN+FP)	%	II 95%
Eșantioane arhivate	49/49	100%	[92,7–100%]
Eșantioane artificiale	10/10	100%	[72,2–100%]
Eșantioane de comparație	220/220	100%	[98,3–100%]
În total	279/279	100%	[98,6–100%]

Limita de detecție

Limita de detecție (LD) pentru analiții BioFire RP2.1plus a fost estimată prin testarea diluțiilor probelor artificiale care conțin concentrații cunoscute de organisme (bacterii, virusuri și levură). Confirmarea limitei LD pentru BioFire RP2.1plus a fost obținută prin testarea a 20 de replicări pe sistemele BioFire 2.0 și BioFire Torch. LD a fost confirmată atunci când organismul a fost detectat în cel puțin 19 din cele 20 de replicări testate (19/20 = 95%). LD confirmată pentru fiecare analit BioFire RP2.1plus este prezentată în Tabelul 31 cu o valoare LD echivalentă la testarea pe sistemele BioFire 2.0 și BioFire Torch. Testarea suplimentară a probelor artificiale pregătite cu ser fiziologic a demonstrat o detecție echivalentă apropiată de LD relativă a probelor preparate într-un mediu de transport viral.

Tabelul 31. Limita de detecție (LD) pentru analiții BioFire RP2.1plus

Analit	Izolatul	Concentrație LD
	Virusuri	
Adenovirusul ^a	Specia C, Serotipul 2 Standard internațional OMS NIBSC 16/324	3,0E+03 IU/ml^b (3,0E+03 copii/ml) ^b
Coronavirusul 229E	ATCC VR-740	6,5E+01 copii/ml (4,0E-01 TCID ₅₀ /ml)

Analit	Izolatul	Concentrație LD
Coronavirusul HKU1	Eșantion clinic	2,0E+03 copii ARN/ml
Coronavirusul NL63	BEI NR-470	5,4E+01 copii/ml (2,5 E-01 TCID ₅₀ /ml)
Coronavirusul OC43	ATCC VR-759	5,6E+02 copii/ml (3,0E+01 TCID ₅₀ /ml)
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	EMC/2012 BEI NR-50171 (inactivat prin căldură)	1,3E+02 copii/ml 2,0E+00 TCID ₅₀ /ml
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	USA-WA1/2020	Virusul inactivat prin căldură ° ATCC VR-1986HK
		Virusul infecțios °
Metapneumovirusul uman	16, Tipul A1 IA10-2003 Zeptomatrix 0810161CF	1,0E+01 TCID ₅₀ /ml ^d
Rinovirusul/ Enterovirusul uman	Rinovirusul uman de tipul 1A Zeptomatrix 0810012CFN	3,8E+01 copii/ml
	Enterovirusul D68 ATCC VR-1823	2,6E+01 copii/ml (3,0E+02 TCID ₅₀ /ml)
Virusul gripal A H1	Virus gripal A H1N1 A/New Caledonia/20/99 Zeptomatrix 0810036CF	1,4E+02 copii/ml (1,0E+03 TCID ₅₀ /ml)
Virusul gripal A H1-2009	Virus gripal A H1N1pdm09 A/Porcină/NY/03/2009 Zeptomatrix 0810249CF	3,3E+02 copii/ml (5,0E-01 TCID ₅₀ /ml)
Virusul gripal A H3	Virusul gripal H3N2 A/Port Chalmers/1/73 ATCC VR-810	2,1E+01 copii/ml (1,0E-01 TCID ₅₀ /ml)
Virusul gripal B	B/FL/04/06 Zeptomatrix 0810255CF	3,4E+01 copii/ml (5,0E+00 TCID ₅₀ /ml)
Virusul paragripal 1	de tipul 1 Zeptomatrix 0810014CF	1,0E+03 copii/ml (5,0E+00 TCID ₅₀ /ml)
Virusul paragripal 2	Tipul 2 Zeptomatrix 0810015CF	3,0E+01 copii/ml (5,0E-01 TCID ₅₀ /ml)
Virusul paragripal 3	Tipul 3 Zeptomatrix 0810016CF	3,8E+01 copii/ml (2,5E+00 TCID ₅₀ /ml)
Virusul paragripal 4	Tipul 4a Zeptomatrix 0810060CF	1,6E+03 copii/ml (5,0E+01 TCID ₅₀ /ml)
Virusul sincițial respirator	Tipul A Zeptomatrix 0810040ACF	9,0E+00 copii/ml (2,0E-02 TCID ₅₀ /ml)

Analit	Izolatul	Concentrație LD
Gram-negative		
<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	A747 Zeptomatrix 0801461	6,0E+01 IS1001 copii/ml (4,1E+01 UFC/ml) ^e
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)	A639 Zeptomatrix 0801459	1,0E + 03 UFC/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	TW183 ATCC VR-2282	1,3E+02 copii/ml ^f
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129 Zeptomatrix 0801579	4,6E+02 copii/ml

^a Testarea LD pentru Adenovirus a inclus, de asemenea, detectarea în $\geq 19/20$ replicare testate pentru Adenovirus B7 la 8,7E+02 copii/ml și pentru Adenovirus F41 la 1,1E+03 copii/ml.


^b IU = unități internaționale. BioFire Diagnostics a cuantificat Standardul internațional OMS prin PCR cantitativ în timp real pentru a demonstra că 3,0E+03 IU/ml = 3,0E+03 copii/ml.


^c Testarea LD pentru SARS-CoV-2 a fost efectuată cu virus inactivat și infecțios în matricea cu grupuri de specimene NPS (și mediu de transport viral). Concentrația de ARN viral pentru virusul inactivat a fost determinată prin PCR cu picătură digitală (conform indicațiilor din Certificate of Analysis from ATCC). Virusul infecțios [obținut de la World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses (WRCEVA); furnizat de Centrele pentru controlul bolilor (CDC) din SUA] a fost cultivat, cuantificat și testat într-un laborator cu nivel de biosecuritate 3, iar concentrația de ARN viral a fost determinată prin PCR cantitativ în timp real folosind primeri și probe de genă *E* conform descrierilor de pe site-ul web al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS): <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>.

^d Nu sunt disponibile concentrațiile copii/ml corespunzătoare. Testarea LD pentru Metapneumovirusul uman pentru BioFire RP2.1plus a fost efectuată cu o cultură care a fost cuantificată numai în unități TCID₅₀/ml. LD confirmată pentru metapneumovirusul uman pentru același test dintr-o versiune anterioară a panelului (BioFire RP2) a fost stabilită cu o cultură diferită a aceluiași izolat și este, de asemenea, de 1,0E+01 TCID₅₀/ml, cu o concentrație moleculară corespunzătoare de 1,2E+03 copii/ml.

^e Secvențele IS1001 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. LD a fost determinată pe baza numărului de copii al IS1001 măsurate printr-un test PCR cantitativ independent în timp real.

^f Concentrația LD în copii/ml pentru *Chlamydia pneumoniae* este de 2 ori mai mare decât concentrația LD în copii/ml de pe BioFire RP2.


 **NOTĂ: Concentrațiile LD în copii/ml din Tabelul 31 de mai sus se bazează pe extracția acizilor nucleici din culturi izolate urmată de un test PCR cantitativ în timp real (qPCR). Precizia concentrațiilor qPCR poate fi afectată de eficiența extracției, precizia curbei standard, condițiile de testare, inhibitori și/sau varianța secvenței. Cuantificarea qPCR nu a fost comparată cu un material de referință sau cu alte metode de cuantificare.**

 **NOTĂ: Concentrațiile LD pentru virusurile din cultură furnizate în unități de TCID₅₀ (doze infecțioase de cultură de țesut de 50%) nu reprezintă un sistem direct de numărare a particulelor virale sau a acidului nucleic, însă este un sistem indirect de măsurare a concentrației virale în funcție de infecțiozitate și citotoxicitate. TCID₅₀/ml va varia, prin urmare, în funcție de tehnică și metodologie (inclusiv tipul de celulă, mediile și condițiile de cultură, citotoxicitatea virusului etc.). Nu este adecvat să se facă determinări privind sensibilitatea relativă a detecției pentru diferite izolate, tipuri, culturi și/sau între diferite teste moleculare pe baza valorilor LD măsurate în TCID₅₀/ml.**

Reactivitatea analitică (inclusiunea)

Reactivitatea analitică (inclusiunea) pentru testele BioFire RP2.1plus a fost evaluată prin analiză *in silico* și testarea de izolate sau eșantioane virale și bacteriene diferite. Izolatele testate reprezintă diversitatea temporală și geografică a analiților, incluzând specii, tulpini, serotipuri și genotipuri relevante. Fiecare izolat a fost testat în triplicat la concentrații apropiate de LD, fie cu BioFire RP2.1plus, fie cu BioFire RP2plus. Toate izolatele au fost detectate la concentrații de 10× LD (Tabelul 32 – Tabelul 43).

Analizele *in silico* ale datelor privind secvențele au fost folosite și pentru a face previziuni privind reactivitatea tuturor testelor și au fost notate previziunile *in silico* pentru tulpini sau serotipuri mai puțin comune, care nu au fost testate și/sau atunci când izolate caracterizate nu au fost disponibile pentru testare (de exemplu, SARS-CoV-2, Tabelul 44).

 **NOTĂ: Testele BioFire RP2.1plus pentru Virusul gripal A vor reacționa variabil cu virusurile gripale A non-umane și rareori cu virusurile gripale A umane care nu sunt H1, H1-2009 sau H3; producând, în general, rezultate Virusul gripal A Equivocal (Echivoc) sau Virusul gripal A (niciun subtip detectat).**

NOTĂ: Testele BioFire RP2.1plus pot reacționa cu vaccinurile care conțin segmente specifice ale genomului patogen sau întregul genom sau cu vaccinuri care conțin patogen atenuat/inactivat, inclusiv cu vaccinurile pentru SARS-CoV-2, virusul gripal A (diferite subtipuri), virusul gripal B, poliovirusul (Rinovirusul/Enterovirusul uman) și Bordetella pertussis. Procedați cu atenție pentru a minimiza contaminarea probelor cu vaccinuri, iar istoricul clinic al administrării vaccinului trebuie luat în considerare la interpretarea rezultatelor, mai ales în cazul vaccinurilor administrate prin spray nazal.

Tabelul 32. Reactivitatea testului pentru adenovirusul (izolate testate și detectate)

Specia	Serotip ^a	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^b detectat	Rezultatul
A	12	ATCC VR-863	[Huie/Massachusetts]	3x	Adenovirusul Detected (Detectat)
	18	ATCC VR-19	[Washington DC/1954]	3x	
	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	ATCC VR-12	[Slobitski]	3x	
	14	ATCC VR-15	[De Wit/Netherlands/1955]	3x	
	16	ATCC VR-17	[CH.79/Arabia Saudită/1955]	3x	
	21	ATCC VR-1833	[128/Arabia Saudită/1956]	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]	3x	
	5	NIBSC 16/324	-	1x	
	6	ATCC VR-6	[Tonsil 99/Washington DC]	3x	
D	8	Zeptomatrix 0810069CF	-	3x	
	20	Zeptomatrix 0810115CF	-	3x	
	37	Zeptomatrix 0810119CF	-	3x	
E	4a	Fundația pentru cercetare a Univ. din Iowa	[Carolina de Sud/2004]	3x	
	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	

^a Conform analizei *In silico* pe secvențele disponibile, se estimează că testele pentru adenovirus BioFire RP2.1plus reacționează și cu Adenovirusul B55, C57, serotipurile din specia D și G52.

^b Toate izolatele de adenovirus au fost testate cu BioFire RP2.1plus la 3x LD stabilită conform Standardului Internațional OMS (3.0E+03 IU sau copii/ml) sau la valori mai mici.

Tabelul 33. Reactivitatea testului pentru coronavirus (izolate testate și detectate)

Tipul de coronavirus	Cod/sursă izolat	[Locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
229E	ATCC VR-740	-	1x	Coronavirusul 229E
	Zeptomatrix 0810229CF	-	3x	
HKU1	Eșantion clinic	[Utah/2015]	1x	Coronavirusul 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	[Amsterdam/2003]	1x	Coronavirusul NL63
	Zeptomatrix 0810228CF	-	3x	
OC43	ATCC VR-759 ^b	-	1x	Coronavirusul OC43
	Zeptomatrix 0810024CF	-	3x	

Tipul de coronavirus	Cod/sursă izolat	[Locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
MERS-CoV	BEI NR-50171 (inactivat prin căldură)	EMC/2012 [Arabia Saudită/2012]	1x	Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)
	Zeptomatrix 0810575CFHI (inactivat prin căldură)	Florida/USA-2_ Arabia Saudită_2014	3x ^c	
SARS-CoV-2 ^d	ATCC VR-1986 HK (inactivat prin căldură)	[USA-WA1/2020]	1x	Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)
	World Reference Center for Emerging Viruses and Arboviruses			

^a Eșantioane la 1xLD au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

^b Cod componentă suspendată; a se vedea ATCC VR-1558.

^c Probe la 3x LD au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

^d Consultați Tabelul 44 pentru anticipări suplimentare privind reactivitatea SARS-CoV-2 pe baza analizei *in silico*.

Tabelul 34. Reactivitatea la metapneumovirus uman (izolate testate și detectate)

Genotipul	Serotip	Cod/sursă izolat	[Locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
A1	16	Zeptomatrix 0810161CF	[Iowa10/2003]	1x	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	

^a Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

Tabelul 35. Reactivitatea la rinovirus/enterovirus uman (izolate testate și detectate)^a

Specia	Serotip	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^b detectat	Rezultatul	
Rinovirusul uman						
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 ^c	[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		
	27	ATCC VR-1137	[5870]	3x		
	42	ATCC VR-338	[56822]	3x		
	83	ATCC VR-1193	[Baylor 7]	3x		
Enterovirus (Enterovirus)						
A	Coxsackievirus 10	ATCC VR-168	[NY/1950]	3x		Rinovirusul/ Enterovirusul uman
	Enterovirus 71	ATCC VR-1432	[H]	3x		
B	Virus Coxsackie A9	Zeptomatrix 0810017CF	-	3x		
	Virus Coxsackie B3	Zeptomatrix 0810074CF	-	3x		
	Virus Coxsackie B4	Zeptomatrix 0810075CF	-	3x		
	Ecovirus 6	Zeptomatrix 0810076CF	-	3x		
	Ecovirus 9	Zeptomatrix 0810077CF	-	3x		
	Ecovirus 11	Zeptomatrix 0810023CF	-	3x		
C	Virus Coxsackie A21	ATCC VR-850	[Kuykendall/California/1952]	3x		
	Virus Coxsackie A24	ATCC VR-583	[DN-19/Texas/1963]	3x		
D	68	ATCC VR-1823	[US/MO/2014-18947]	1x		

^a Analiza secvențială prezice faptul că testul pentru HRV/EV poate reacționa cu acizi nucleici din vaccinurile pentru polio.

^b Eșantioane la 1xLD au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

^c Cod componentă suspendată; a se vedea ATCC VR-1365.

Tabelul 36. Reactivitatea la Virusul gripal A și Virusul gripal A H1/H1-2009/H3 (izolate testate și detectate)

Tipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locatie/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul	
H1N1	Umană	Zeptomatrix 0810036CF	[Noua Caledonie/20/1999]	1x	Virusul gripal A H1
		ATCC VR-219	[NWS/1933]	3x	
		ATCC VR-95	[PR/8/1934]	10x ^b	
		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 ^b		
H1N2	Recombinare	BEI NR-9677 ^c	[Kilbourne F63, A/NWS/1934 (HA) x A/Institutul Rockefeller/5/1957 (NA)]	3x	
H1N1 pdm09	Umană	Zeptomatrix 0810249CFN	[Porcină NY/03/2009]	1x	Virusul gripal 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	[Olanda/2629/2009]	3x	
		BEI NR-44345	[Hong Kong/H090-761-V1(0)/2009]	10x ^d	
H3N2	Umană	ATCC VR-810	[Port Chalmers/1/1973]	1x	Virusul gripal 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 ^e	Umană	Eșantion clinic	[Ohio/2012]	3x	
H2N2	Umană	BEI NR-2775 ^f	[Japonia/305/1957]	10x ^d	Virusul gripal A (niciun subtip detectat)
	Recombinare	BEI NR-9679 ^g	[Coreea/426/1968xPuerto Rico/8/1934]	10x ^d	
H2N3		MRI Global ^h	[Mallard/Alberta/79/2003]	3x	Virusul gripal A Equivocal (Echivoc)
H5N1	Aviară	MRI Global ^h	[A/Pui/Yunnan/1251/2003]	3x	Virusul gripal A (niciun subtip detectat)
H5N2		MRI Global ^h	[A/Rața sulțar/Washington/40964/2014]	3x	
H5N3		BEI NR-9682 ⁱ	[A/Rața/Singapore/645/1997]	3x	
H5N8		MRI Global ^h	[Șoimul de tundră/Washington/41088-6/2014]	3x	
H7N7		MRI Global ^h	[A/Olanda/219/2003]	3x	
H7N9		MRI Global ^h	[A/Anhui/01/2013]	3x	
H10N7			BEI NR-2765 ^j	[Pui/Germania/N/49]	

^a Eșantioane la 1xLD au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

^b Raportată ca Virus gripal A (niciun subtip detectat) la 3xLD.

^c ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: Kilbourne F63: A/NWS/1934 (HA) x A/Rockefeller Institute/5/1957 (NA) (H1N2), Reassortant NWS-F, NR-9677.

^d Raportată ca Virus gripal A Equivocal (Echivoc) sau Virus gripal A (niciun subtip detectat) la 3xLD.

^e Izolat uman al variantei recente a virusului gripei porcine H3N2.

^f ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din Virusul gripal A, A/Japan/305/1957 (H2N2), NR-2775.

^g 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.

^h Izolatele au fost furnizate și testate de MRI Global, Kansas City, MO.

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

^j ARN genomic obținut prin BEI Resources, NAID, NIH: ARN genomic din Virusul gripal A, A/pui/Germania/N/1949 (H10N7), NR-2765.

Tabelul 37. Reactivitatea la Virusul gripal B (izolate testate și detectate)

Descendență	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
N/A (Nu este cazul)	ATCC VR-101	[Lee/1940]	3x	Virusul gripal 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	

^a Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

Tabelul 38. Reactivitatea la virusul paragripal (izolate testate și detectate)

Tipul	Subtip	Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
1		Zeptomatrix 0810014CF	-	1x	Virusul paragripal 1
		ATCC VR-94	[C-35/Washington DC/1957]	3x	
		BEI NR-3226 ^b	[C39]	3x	
		BEI NR-48680	[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	[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	

^a Eșantioane la 1xLD au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

^b Cod piesă suspendată.

Tabelul 39. Reactivitatea la virus sincițial respirator (izolate testate și detectate)

Tipul	Sursa	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
A	Zeptomatrix 0810040ACF	[2006]	1x	Virusul sincițial respirator
	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	

^a Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

Tabelul 40. Reactivitatea la *Bordetella parapertussis* (IS1001) (izolate testate și detectate)

Specia	Sursa	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
<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> ^b (cu IS1001)	NRRL B-59909	[MBORD849/Porcină/Olanda]	3x	

^a Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

^b 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*.

Tabelul 41. Reactivitatea la *Bordetella pertussis* (ptxP) (izolate testate și detectate)^a

Cod/sursă izolat	[Tulpină]	xLoD ^b detectat	Rezultatul
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 12/63.623]	3x	
ATCC BAA-589	[Tohama]	3x	
ATCC BAA-1335	[MN2531]	3x	

^a Testul ptxP poate reacționa cu vaccinurile pentru pertussis.

^b Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

Tabelul 42. Reactivitatea la *Chlamydia pneumoniae* (izolate testate și detectate)

Cod/sursă izolat	[Tulpină/locație/an]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
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	

^a Toate izolatele de *C. pneumoniae* au fost testate și detectate cu BioFire RP2.1plus.

Tabelul 43. Reactivitatea la *Mycoplasma pneumoniae* (izolate testate și detectate)

Tipul	Cod/sursă izolat	[Tulpină]	xLoD ^a detectat	Rezultatul
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	

^a Eșantion la 1xLD a fost testat și detectat cu BioFire RP2.1plus.

Preconizări privind reactivitatea *In Silico* pentru testele pentru Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)

Evaluarea reactivității analitice pentru testele BioFire RP2.1plus SARS-CoV-2 (SARSCoV2-1 și SARSCoV2-2) s-a bazat pe analiza secvențială *in silico* pentru toate secvențele disponibile în bazele de date GISAID la data de 21 iulie 2021. În total, 2.118.638 de secvențe de pe întreg globul au fost aliniate cu primerii testelor.

Această analiză a stabilit faptul că > 99,99% dintre cele 2.118.638 secvențe vor fi detectate de unul sau ambele teste BioFire RP2.1plus SARS-CoV-2 pe baza similarității și neconcordanței locației cu unul sau ambele seturi de primeri. O limitare în ceea ce privește detecția (ambele teste afectate) este preconizată pentru numai 0,003% dintre secvențele evaluate (57/ 2.118.638) (Tabelul 44).

Secvențele evaluate includ următoarele descendențe și variante care determină îngrijorare (VOC) sau variante de interes (VUI) care pot avea proprietăți epidemiologice, imunologice sau patogene importante din perspectiva sănătății publice:

- Descendența B.1.351 / Varianta VOC-20DEC-02 / Beta (Africa de Sud)
 - B.1.351.2
 - B.1.351.3
- Descendența B.1.1.28.1 (sau P.1) / Varianta VOC-21JAN-02 / Gamma (Brazilia)
 - P.1.1
 - P.1.2

- Descendența B.1.1.28.2 (sau P.2) / Varianta VUI-21JAN-01 / Zeta (Brazilia)
- Descendențele B.1.1, B.1.1.7 și B.1.258 cu Δ69-70 și N501Y (Regatul Unit)
- Descendența B.1.429/B.1.427 / Varianta CAL.20C / Epsilon (Statele Unite ale Americii)
- Descendența B.1.1.7 / Varianta VOC-20DEC-01 / Alpha (Regatul Unit)
- B.1.1.7 + E484K / Varianta VOC-21FEB-02 (Regatul Unit)
- B.1.525 / Varianta VUI-21FEB-03 / Eta (Regatul Unit)
- B.1.526 / Iota (Statele Unite ale Americii)
- Descendența B.1.1.318 / Varianta VUI-21FEB-04 (Regatul Unit)
- Descendența B.1.1.28.3 (sau P.3) / Varianta VUI-21MAR-02 / Theta (Filipine)
- Descendența B.1.214 / Varianta belgiană (Belgia)
- B.1.616 / Varianta bretonă (Franța)
- HMN 19.B (Franța)
- A.23.1 + E484K / VUI-21FEB-01 (Regatul Unit)
- B.1.617.1 + E484Q / VUI-21APR-01 / Kappa (India)
- B.1.617.2 / VOC-21APR-02 / Delta (India)
 - AY.1
 - AY.2
- B.1.617.3 / VUI-21APR-03 (India)
- B.1.1.7 + S494P (Regatul Unit)
- A.27 (Franța)
- B.1.1.7 + Q677H (Regatul Unit)
- B.1.620 (TBC)
- B.1.214.2 (Belgia)
- B.1.1.28 + N501T + E484Q (Brazilia)
- C.36 (TBC)
- B.1.621 (TBC)
- B.1 + 214insQAS (TBC)
- B.1.243.1 / Varianta Arizona (Statele Unite ale Americii)
- B.1.526.1 (Statele Unite ale Americii)
- AV.1 / VUI-21MAY-01 (TBC)
- R.1 (TBC)
- C.37 / Lambda (Peru)
- C.36.3 / VUI-21MAY-02 (Thailanda ex Egipt)

Se preconizează că toate descendențele și variantele de interes pentru sănătatea publică identificate începând cu luna iulie 2021 pot fi detectate; secvențele și variantele noi vor continua să fie monitorizate cu privire la impactul asupra detecției de către testele BioFire RP2.1*plus*.

Tabelul 44. Preconizări *in silico* privind detectarea SARS-CoV-2 de către testele BioFire RP2.1*plus*

+/+ indică detectarea de către ambele teste fără rezerve, +/- indică detectarea de către un test fără rezerve și posibilă detectare deficitară de către celălalt test, -/- indică posibilă detectare deficitară de către ambele teste

Rezultatul preconizat al testului		SARSCoV2-1		Numărul de secvențe (%) preconizat ca fiind detectat (unul sau ambele teste pozitive)
		+	-	
SARSCoV2-2	+	461.6522.078.776	4581 ^a 35.566	2.118.581/2.118.638
	-	8244.239	9 ^b 57 ^a	(99,99%) ^a

^a Cincizeci și șapte (35 unice) de secvențe au neconcordanțe dinspre extremitatea 3' a primerului (primerilor) pentru ambele teste SARSCoV2-1 și SARSCoV2-2 sau neconcordanțe dinspre extremitatea 3' a testului SARSCoV2-1 și o ștergere a perechii de bază 9 în testul SARSCoV2-2. Se preconizează că neconcordanțele afectează detecția la o concentrație mică a analitului.

Specificitate analitică (reactivitate încrucișată)

Potențialul de amplificare nespecifică și detecție cu testele BioFire RP2.1*plus* a fost evaluat prin analiza *in silico* a secvențelor disponibile și prin testarea unor concentrații ridicate de organisme. 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 BioFire RP2.1*plus*. Fiecare organism a fost testat în triplicat, bacteriile și fungii fiind testate în general la $\geq 1,0E+07$ unități/ml, iar virușii la $\geq 1,0E+05$ unități/ml.

Analiza *in silico* și testarea a identificat un risc de reactivitate încrucișată a testului SARS-CoV-2 cu unele secvențe de viruși de tip SARS izolate de la lilieci și pangolin, precum și reactivitate încrucișată intra-panelară cu specii de *Bordetella* și subtipuri de Virusul gripal A de origine porcină. Un sumar pentru reactivitatea încrucișată potențială este furnizat în Tabelul 45 iar izolatele on-panel sau off-panel și concentrațiile testate sunt listate în Tabelul 46 și, respectiv, în Tabelul 47.

Tabelul 45. Reactivitatea încrucișată preconizată și observată a BioFire RP2.1*plus*

Organisme/secvențe cu reactivitate încrucișată	Rezultat pentru BioFire RP2.1 <i>plus</i>	Descriere
Coronavirus lilieci_RaTG13 (cod MN996532) Coronavirus pangolin (cod MT084071) Coronavirus tip SARS de la lilieci (cod MG772933 și MG772934)	Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	Testele SARS-CoV-2 pot amplifica o mică selecție de secvențe de la izolate strâns legate de Sarbecovirus, izolate de la lilieci și pangolin. Testul SARSCoV2-2 se preconizează că va reacționa încrucișat cu toate cele patru secvențe, iar testul SARSCoV2-1 probabil va reacționa încrucișat numai cu coronavirusul de la lilieci_RaTG13.
Specii non-pertussis <i>Bordetella</i> (de ex. <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> ^a)	<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP)^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> , în special atunci când sunt prezente în concentrații ridicate ($\geq 1,2E+09$ UFC/ml).
<i>Bordetella bronchiseptica</i>^a (cu secvențe IS1001)	<i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)	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 BioFire RP2.1 <i>plus</i> ca <i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001).
<i>Bordetella pertussis</i> <i>Bordetella parapertussis</i>^c <i>Bordetella bronchiseptica</i>^c	Rinovirusul/Enterovirusul uman^d	Testul Rinovirusului/Enterovirusului uman poate amplifica secvențele nespecifice identificate în tulpinile de <i>B. pertussis</i> , <i>B. bronchiseptica</i> și <i>B. parapertussis</i> la concentrații ridicate. Reactivitatea încrucișată cu <i>B. pertussis</i> a fost observată la concentrații de 4,5E+07 UFC/ml sau peste.
Virus gripal A H1N1 (de origine porcină)	Virusul gripal A H1-2009^e	Testul pentru Virusul gripal A H1-2009 poate reacționa cu secvențele genei hemaglutininei H1 din virușii de origine porcină. BioFire RP2.1 <i>plus</i> va raporta Virusul gripal A H1 sau Virusul gripal A H1-2009, în funcție de tulpină și de concentrația din probă.

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

^b Reactivitatea încrucișată între testul *Bordetella pertussis* (ptxP) și *B. parapertussis* va fi raportată drept detecție concomitentă (*Bordetella parapertussis* (IS1001) Detected (Detectat) și *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (Detectat)), în timp ce reactivitatea încrucișată cu majoritatea tulpinilor de *B. bronchiseptica* (nepurtătoare de IS1001) va fi raportată doar ca *Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (Detectat).

^c Reactivitatea încrucișată cu *B. parapertussis* și *B. bronchiseptica* este preconizată pe baza analizei *in silico*, însă nu se observă reactivitate încrucișată atunci când izolatele sunt testate la concentrații de $> 2,0E+09$ UFC/ml.

^d Reactivitatea încrucișată între testele Rinovirusului/Enterovirusului uman și *B. pertussis* sau *B. parapertussis* va fi raportată drept detecție concomitentă (*Bordetella pertussis* (ptxP) Detected (Detectat) și Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (Detectat) sau *Bordetella parapertussis* (IS1001) Detected (Detectat) și Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (Detectat)), în timp ce reactivitatea încrucișată cu majoritatea tulpinilor de *B. bronchiseptica* (nepurtătoare de IS1001) va fi raportată doar ca Human Rhinovirus/Enterovirus Detected (Rinovirus/Enterovirus uman detectat).

° Gema hemaglutininei H1 (HA) din tulpinile de Virus gripal A H1N1 de origine porcină (anterioare 2009) va fi amplificată de testul H1 (Virusul gripal A H1 Detected (Detectat)). Însă unele tulpini/secvențe de origine porcină pot fi amplificate și de testul H1-2009 [Virusul gripal A H1-2009 Detected (Detectat)] la concentrații ridicate ($\geq 8,9E+06$ CEID₅₀/ml).

Tabelul 46. Organisme on-panel testate pentru evaluarea specificității analitice a BioFire RP2.1plus

Organismul	Cod izolat	Concentrația testată	Reactivitate încrucișată detectată
Gram-negative			
<i>Bordetella parapertussis</i>	Zeptomatrix 0801462	6,43E+09 UFC/ml	<i>Bordetella pertussis (ptxp)</i> ^a
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC 9797	5,50E+09 UFC/ml	Rinovirus/Enterovirus uman ^b
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	ATCC 53592	1,93E+07 IFU/ml	Niciuna
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Zeptomatrix 0801579	2,65E+07 CCU/ml	Niciuna
Virusuri			
Adenovirusul	7A (specia B)	Zeptomatrix 0810021CF	1,02E+07 TCID ₅₀ /ml
	1 (specia C)	Zeptomatrix 0810050CF	2,26E+07 TCID ₅₀ /ml
	4 (specia E)	ATCC VR-1572	1,58E+06 TCID ₅₀ /ml
Coronavirusul 229E	Zeptomatrix 0810229CF	1,13E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Coronavirusul HKU1	Eșantion clinic	8,94E+06 copii ARN/ml	Niciuna
Coronavirusul NL63	Zeptomatrix 0810228CF	2,34E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Coronavirusul OC43	Zeptomatrix 0810024CF	6,37E+06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)	BEI NR-44260 EMC/2012	2,7E+09 copii/ml	Niciuna
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2)	USA-WA1/2020	2,4E+09 copii/ml	Niciuna
Metapneumovirusul uman	Zeptomatrix 0810159CF	1,05E+06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Rinovirusul uman (Tipul 1A)	Zeptomatrix 0810012CFN	8,40E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Enterovirus (D68)	ATCC VR-1823	1,58E+07 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virus gripal A H1N1 (A1/FM/1/47)	ATCC VR-97	1,58E+08 CEID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul gripal A Hsw N1 (A/NewJersey/8/76)	ATCC VR-897	8,89E+06 CEID ₅₀ /ml	Virusul gripal A H1-2009 ^c
Virusul gripal A (H1N1) pdm09 (Michigan/45/15)	Zeptomatrix 0810538CF	9,40E+04 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virus gripal A H3N2 (A/Alice)	ATCC VR-776	3,33E+08 CEID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul gripal B (Massachusetts/2/12)	Zeptomatrix 0810239CF	9,55E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul paragripal 1	Zeptomatrix 0810014CF	6,80E+07 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul paragripal 2	Zeptomatrix 0810357CF	4,57E+06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul paragripal 3	ATCC VR-93	6,80E+07 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul paragripal 4	ATCC VR-1377	4,17E+04 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul sincițial respirator	Zeptomatrix 0810040ACF	7,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna

^a Suportul pentru analiza *in silico* și pentru testul *Bordetella pertussis (ptxp)* poate amplifica secvențele pseudogene ale toxinei de pertussis din unele tulpini de *B. parapertussis* la concentrații ridicate ($> 1,2E+09$ UFC/ml).

^b Suportul pentru analiza *in silico* și pentru testul pentru Rinovirusul/Enterovirusul uman poate amplifica secvențe non-țintă din specii de *Bordetella* (*B. pertussis*, *B. parapertussis* și *B. bronchiseptica*) la o concentrație $\geq 4,5E+07$ UFC/ml.

^c Testarea acestei tulpini la $8,89E+06$ CEID₅₀/ml a generat un rezultat Detected (Detectat) pentru Virusul gripal A H1 pentru 1/3 din replicat și un rezultat Detected (Detectat) pentru Virusul gripal A H1-2009 în 2/3 din replicate.

Tabelul 47. Organismele în afara panelului testate pentru evaluarea specificității analitice a BioFire RP2.1plus

Organismul	Cod izolat	Concentrația testată	Reactivitate încrucișată detectată/preconizată
Gram-negative			
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	ATCC 23055	5,15E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	ATCC 9345	5,70E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>In silico</i> evaluată		Niciuna
<i>Bordetella avium</i>	ATCC 35086	1,88E+09 celule/ml	Niciuna
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC 10580	2,09E+09 celule/ml	<i>Bordetella pertussis (ptxp)</i>
<i>Bordetella hinzii</i>	ATCC 51783	4,30E+06 UFC/ml	Niciuna
<i>Bordetella holmesii</i>	ATCC 700052	3,15E+07 UFC/ml	Niciuna
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 17762	5,04E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Zeptomatrix 0801775	1,67E+08 IFU/ml	Niciuna
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>In silico</i> evaluată		Niciuna
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Zeptomatrix 0801882	7,47E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Corynebacterium striatum</i>	ATCC BAA-1293	5,20E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>In silico</i> evaluată		Niciuna
<i>Escherichia coli</i>	AR Bank #0538	5,53E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	ATCC 27852	1,33E+08 celule/ml	Niciuna

Organismul	Cod izolat	Concentrația testată	Reactivitate încrucișată detectată/preconizată
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 33391	5,85E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	AR Bank #0074	6,83E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Klebsiella oxytoca</i>	JMI 7818	5,60E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	1,75E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Zeptomatrix 0801540	1,60E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Zeptomatrix 0801507	1,20E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Legionella (Fluoribacter) bozemanii</i>	ATCC 33217	3,24E+09 celule/ml	Niciuna
<i>Legionella (Fluoribacter) dumoffii</i>	ATCC 33279	2,65E+09 celule/ml	Niciuna
<i>Legionella feeleii</i>	ATCC 35849	1,49E+09 celule/ml	Niciuna
<i>Legionella longbeachae</i>	Zeptomatrix 0801577	1,93E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Legionella (Tatlockia) micdadei</i>	Zeptomatrix 0801576	1,80E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Legionella pneumophila</i>	Zeptomatrix 0801530	1,75E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Leptospira interrogans</i>	ATCC BAA-1198D-5 (ADN genomic)	7,89E+08 GE/ml	Niciuna
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176	5,73E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Zeptomatrix 0801660 (tulpină avirulentă)	9,07E+06 UFC/ml	Niciuna
<i>Mycoplasma genitalium</i>	ATCC 33530D (ADN genomic)	8,40E+07 GE/ml	Niciuna
<i>Mycoplasma hominis</i>	Zeptomatrix 0804011	2,11E+09 CCU/ml	Niciuna
<i>Mycoplasma orale</i>	ATCC 19524	1,00E+07 CCU/ml	Niciuna
<i>Neisseria elongata</i>	Zeptomatrix 0801510	1,99E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ATCC 19424	2,31E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13090	1,99E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 12453	5,60E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	4,33E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Serratia marcescens</i>	JMI 697	4,75E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	ATCC 10832	1,88E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 29887	4,95E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 700475	4,93E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 13813	5,45E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	5,70E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC BAA-341	5,20E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,46E+07 UFC/ml	Niciuna
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	4,92E+09 UFC/ml	Niciuna
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	ATCC 27618	1,00E+08 CCU/ml	Niciuna
Fungi			
<i>Aspergillus flavus</i>	Zeptomatrix 0801598	1,15E+08 UFC/ml	Niciuna
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Zeptomatrix 0801716	5,47E+07 UFC/ml	Niciuna
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	ATCC 26199D-2 (ADN genomic)	7,05E+07 GE/ml	Niciuna
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1,19E+06 UFC/ml	Niciuna
<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC MYA-4564	6,00E+07 UFC/ml	Niciuna
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>In silico</i> evaluată		Niciuna
<i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i>	ATCC PRA-159	6,67E+07 nuclei/ml	Niciuna
Virusi (coronavirusuri care au legătură cu SARS-CoV-2)			
Coronavirus tip SARS de la lilieci (recombinant)	BEI NR-44009	3,15E+06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Coronavirus HKU5 tip SARS de la lilieci (recombinant)	BEI NR-48814	1,95E + 06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Coronavirusul sindromului respirator grav acut (SARS)	BEI NR-18925 Tulpina Urbani	5,3E+09 copii/ml	Niciuna
Virusuri			
Bocavirus	Eșantion clinic	1,40E+08 copii/ml	Niciuna
Citomegalovirus (CMV)	Zeptomatrix 0810003CF	7,67E+06 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul Epstein-Barr (EBV)	Zeptomatrix 0810008CF	3,65E+07 copii/ml	Niciuna
Virusul Herpes Simplex 1 (HSV1)	ATCC VR-1778	3,30E+08 copii/ml	Niciuna
Virusul Herpes Simplex 2 (HSV2)	Zeptomatrix 0810217CF	1,30E+07 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul Herpes uman 6 (HHV6)	Zeptomatrix 0810072CF	4,11E+08 copii/ml	Niciuna
Parecovirusul uman (HPEv)	Zeptomatrix 0810147CF	2,26E+07 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Virusul gripal C	<i>In silico</i> evaluată		Niciuna
Virusul rujeolei	Zeptomatrix 0810025CF	1,63E+05 TCID ₅₀ /ml	Niciuna
Urlian	Zeptomatrix 0810079CF	4,83E+05 unități/ml	Niciuna

Reproductibilitatea

Testarea reproductibilității pe probe artificiale a fost efectuată în trei centre de testare, folosind o combinație a sistemelor BioFire FilmArray 2.0 și BioFire FilmArray Torch. Datele negative pentru toți analiții au fost colectate de la una sau mai multe probe neîmbogățite testate cu BioFire RP2.1*plus*. Datele pozitive au fost colectate de la probe conținând un subset de organisme reprezentative (virusuri ARN, virus ADN și bacterii) îmbogățite la concentrații Slab pozitive (1x LD) și Moderat pozitive (3x LD) testate pe BioFire RP2.1*plus* sau BioFire RP2*plus*. Testarea a inclus o serie de variații potențial induse de centru, operator (cel puțin două per centru), sistem, dispozitiv/modul (cel puțin trei per centru/sistem) și lotul kitului (trei). Probele congelate au fost supuse unor teste repetate în cinci zile diferite pentru 120 de puncte de date per probă (60 per sistem).

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 48.

Tabelul 48. Reproductibilitatea rezultatelor pe sistemele FilmArray 2.0 și FilmArray Torch

Datele prezentate cu font *italic* au fost colectate la evaluarea reproductibilității pentru BioFire RP2*plus*. Același număr de replicare (120) au fost testate pentru fiecare probă cu BioFire RP2.1*plus* și cu BioFire RP2*plus*, dar testarea a fost distribuită diferit între locații și sisteme.

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat								Toate centrele/sistemele [Interval de încredere 95%]
			FilmArray 2.0				FilmArray Torch				
			Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	
Adenovirusul (NIBSC 16/324) Standard internațional OMS	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3x LD 9,0E+03 IU/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1x LD 3,0E+03 IU/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Coronavirusul 229E	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
Coronavirusul HKU1	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
Coronavirusul NL63 (BEI NR-470)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3x LD 7,5E-01 TCID ₅₀ /ml 1,6E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1x LD 2,5E-01 TCID ₅₀ /ml 5,4E+01 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Coronavirusul OC43 (ATCC VR-759)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3x LD 9,0E+01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	29/30 (96,7%)	30/30 (100%)	59/60 (98,3%)	29/30 (96,7%)	-	29/30 (96,7%)	58/60 (96,7%)	117/120 97,5% [92,9-99,5%]
	Slab pozitiv 1x LD 3,0E+01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	27/30 (90,0%)	57/60 (95,0%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	117/120 97,5% [92,9-99,5%]

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat								Toate centrele/sistemele [Interval de încredere 95%]
			FilmArray 2.0				FilmArray Torch				
			Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	
Coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) (BEI NR-50171)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 3,9E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 1,3E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Coronavirusul sindromului respirator grav acut 2 (SARS-CoV-2) (ATCC VR-1986HK)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,5E+03 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 5,0E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	58/60 (96,7%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	118/120 98,3% [94,1-99,8%]
Metapneumovirusul uman (Zeptomatrix 0810161CF)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 3,0E+01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 1,0E+01 TCID ₅₀ /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%]
Rinovirusul/ Enterovirusul uman Rinovirusul uman (Zeptomatrix 0810012CFN)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 3,0E-01 TCID ₅₀ /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%]
	Slab pozitiv 1× LD 1,0E-01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Virusul gripal A H1	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
Virusul gripal A H1-2009 (Zeptomatrix 0810109CFN)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,5E+00 TCID ₅₀ /ml 1,0E+03 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat								Toate centrele/sistemele [Interval de încredere 95%]
			FilmArray 2.0				FilmArray Torch				
			Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	
	Slab pozitiv 1× LD 5,0E-01 TCID ₅₀ /ml 3,3E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Virusul gripal A H3 (ATCC VR-810)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 3,0E-01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	29/30 (96,7%)	30/30 (100%)	59/60 (98,3%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	119/120 99,2% [95,4-99,9%]
	Slab pozitiv 1× LD 1,0E-01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Virusul gripal B (Zeptomatrix 0810037CF)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,5E+01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 5,0E+00 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
Virusul paragripal 1	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
Virusul paragripal 2 (Zeptomatrix 0810015CF)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,5E+00 TCID ₅₀ /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%]
	Slab pozitiv 1× LD 5,0E-01 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	27/30 (90,0%)	57/60 (95,0%)	30/30 (100%)	-	29/30 (96,7%)	59/60 (98,3%)	116/120 96,7% [91,7-99,1%]
Virusul paragripal 3	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
Virusul paragripal 4 (Zeptomatrix 0810060CF)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,5E+02 TCID ₅₀ /ml	Detected (Detectat)	-	30/30 (100%)	30/30 (100%)	60/60 (100%)	30/30 (100%)	-	30/30 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 5,0E+01 TCID ₅₀ /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%]

Analit	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat								Toate centrele/sistemele [Interval de încredere 95%]
			FilmArray 2.0				FilmArray Torch				
			Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	Centrul A	Centrul B	Centrul C	Total sistem	
Virusul sincițial respirator (Zeptomatrix 0810040ACF)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 6,0E-02 TCID ₅₀ /ml 1,1E+02 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 2,0E-02 TCID ₅₀ /ml 3,6E+01 copii/ml	Detected (Detectat)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	18/20 (90%)	57/60 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	59/60 (98,3%)	116/120 96,7% [91,7-99,1%]
<i>Bordetella paraptussis</i> (IS1001) (Zeptomatrix 0801461)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	120/120 100% [97,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 1,8E+02 IS1001 copii/ml	Detected (Detectat)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	59/60 (98,3%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	58/60 (96,7%)	117/120 97,5% [92,9-99,5%]
	Slab pozitiv 1× LD 6,0E+01 IS1001 copii/ml	Detected (Detectat)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	60/60 (100%)	20/20 (100%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)	59/60 (98,3%)	119/120 99,2% [95,4-99,9%]
<i>Bordetella pertussis</i> (ptxP) (Zeptomatrix 0801459)	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
	Moderat pozitiv 3× LD 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% [97,0-100,0%]
	Slab pozitiv 1× LD 1,0E+03 UFC/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%]
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Negative (Negativ) (niciun analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	60/60 (100%)	180/180 (100%)	360/360 100% [99,0-100,0%]

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 BioFire RP2.1*plus*. Rezultatele de la probe care conțineau o substanță au fost comparate cu rezultatele de la probe de control fără substanță. 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, diferite tampoane 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×) LD. Concentrația substanțelor adăugate la probe (Tabelul 49) 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 BioFire RP2.1*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 (nedetectarea analiților). Efectul înălbitorului depindea de concentrație și/sau de intervalul în care i s-a permis înălbitorului să interacționeze cu proba.

Tabelul 49. Evaluarea substanțelor cu potențial de interferență pentru eșantioane NPS pentru BioFire RP2*plus* și BioFire RP2.1*plus*

Substanțele cu caracter **aldin** su fost testate cu BioFire RP2.1*plus* pentru probe care conțineau SARS-CoV-2 și alți analiți aproape de LD. Toate celelalte substanțe au fost testate în studiul privind interferența BioFire RP2*plus*.

Substanța testată	Concentrația testată	Rezultatul
Substanțe endogene		
Sânge integral uman	10% v/v	Fără interferență
Mucus uman (spută)	Probă 1 tampon/ml	Fără interferență
ADN genomic uman	20 ng/μL	Fără interferență
Celule mononucleare din sânge periferic uman (PBMC)	1,0E+03 celule/μL	Fără interferență
Microorganisme concurente		
Coronavirusul 229E	1,7E+04 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Coronavirusul OC43	9,6E+05 TCID₅₀/ml	Fără interferență
Adenovirusul A12	8,9E+05 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Virusul paragripal 3	6,6E+05 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
<i>Bordetella pertussis</i>	5,8E+08 UFC/ml	Fără interferență
Enterovirusul D68	1,6E+07 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Ecovirus 6	1,0E+07 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Virusul sincițial respirator	4,2E+04 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5E+07 UFC/ml	Fără interferență
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,7E+07 UFC/ml	Fără interferență
<i>Streptococcus salivarius</i>	2,5E+09 UFC/ml	Fără interferență
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,2E+07 UFC/ml	Fără interferență
<i>Candida albicans</i>	1,0E + +06 UFC/ml	Fără interferență
Virusul Herpes Simplex 1	1,6E+06 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Citomegalovirus	1,2E+06 TCID ₅₀ /ml	Fără interferență
Substanțe exogene^a		
Tobramicină (antibiotic sistemic)	0,6 mg/ml	Fără interferență
Mupirocină (ingredient activ în loțiunile antibacteriene)	2% w/v	Fără interferență
Spray nazal cu ser fiziologic, cu conservanți (0,65% NaCl, Fenilcarbinol, Clorură de benzalconiu)	1% v/v	Fără interferență
Spray decongestionant nazal (Oximetazolină HCl 0,05%, Clorură de benzalconiu, fosfat)	1% v/v	Fără interferență
Loțiune analgezică (Vicks®VapoRub®)	1% w/v	Fără interferență
Gel de petrol (Vaseline®)	1% w/v	Fără interferență
Tabac de prizat (Tutun)	1% w/v	Fără interferență
Substanțe dezinfectate/de curățare		
Înălbitor	1% și 2% v/v [până la 1024 ppm de clor]	Interferențe ^b
Servețele dezinfectante (clorura de amoniu)	½ in ²	Fără interferență
Etanol	7% v/v	Fără interferență
DNAZap (Ambion™ AM9891G și AM9892G)	1% v/v	Fără interferență
RNaseZap (Ambion™ AM9782)	1% v/v	Fără interferență

Substanța testată	Concentrația testată	Rezultatul
Materiale de prelevare a eșantioanelor		
Tampoane din mătase artificială (Copan 168C)	N/A (Nu este cazul)	Fără interferență
Tampoane tip perie din nailon (Copan 553C)	N/A (Nu este cazul)	Fără interferență
Tampoane din poliester (Copan 175KS01)	N/A (Nu este cazul)	Fără interferență
Tampoane din fibre de alginat de calciu (Puritan 25-801 A 50)	N/A (Nu este cazul)	Fără interferență
Mediu de transport M4® (Remel)	100%	Fără interferență
Mediu de transport M4-RT® (Remel)	100%	Fără interferență
Mediu de transport M5® (Remel)	100%	Fără interferență
Mediu de transport M6™ (Remel)	100%	Fără interferență
Mediu pentru transport viral universal (BD)	100%	Fără interferență
Mediu de transport molecular (MTM) PrimeStore®	70% v/v	Fără interferență
Sistem de prelevare și transport viral Sigma-Virocult™ (Tampon și Mediu de transport)	100%	Fără interferență
Sistem de prelevare și livrare a probelor Copan ESwab™ (Tampon și Mediu lichid Amies)	100%	Fără interferență

^a Vaccinurile nazale anti-gripale (de ex., FluMist) nu au fost evaluate, însă se preconizează că vor reacționa cu testele Virusul gripal A (subtip) și Virusul gripal B.





















^b 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.



NOTĂ: Compatibilitatea BioFire RP2.1plus cu NPS în PrimeStore® MTM nu a fost evaluată pentru condițiile de utilizare preconizată. PrimeStore® MTM și Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) BioFire FilmArray conțin săruri de guanidină care vor reacționa cu clorul, formând un gaz toxic. Atenție când folosiți clor pentru dezinfectare, la colectarea sau testarea eșantioanelor NPS.

ANEXA A

Glosarul simbolurilor

ISO 15223-1					
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 (Numărul lotului)	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 reutiliza	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)					
Rx Only	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, categoria. 1		Toxicitate acută, orală, categoria. 4 și Coroziune/iritație cutanată, categoria 2		Pericol acvatic acut, categoria 1 și pericol acvatic pe termen lung, categoria 1
Directiva Uniunii Europene privind Dispozitivele medicale pentru diagnosticare in vitro (IVDD 98/79/EC) și Regulamentul European privind Dispozitivele medicale pentru diagnosticare in vitro (IVDR 2017/746)					
	Conformitate cu directivele UE				
Simbolurile producătorului (BioFire Diagnostics, LLC)					
	Simbolurile „NOTĂ” oferă explicații pentru efectuarea mai eficientă a testelor BioFire RP2.1plus.				
	Un panel din familia de produse BioFire RP Panel care include SARS-CoV-2		Importator de produse al Uniunii Europene		

ANEXA B

Date de contact și legale

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




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



Qarad EC-REP BV
 Pas 257
 B-2440 Geel, Belgium



bioMérieux SA
 376, Chemin de l'Orme
 69280 Marcy l'Etoile-
 France

 **NOTĂ PENTRU CLIENȚII DIN UNIUNEA EUROPEANĂ (UE):** Orice incident grav care a avut loc în legătură cu acest dispozitiv trebuie să fie raportat reprezentantului de vânzări al BioFire Diagnostics, LLC sau reprezentantului local bioMérieux, precum și autorității competente a statului membru în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

© Drepturi de autor 2007–2021 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 BioFire FilmArray, Detector și modulele software-ului Metacall © 2002–2021 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.

Achiziționarea acestui produs include o licență limitată, netransferabilă, care face obiectul unor revendicări specifice în baza unuia sau mai multor brevete SUA, astfel cum sunt menționate pe site-ul web al BioFire Diagnostics (<http://www.biofire.com/legal-notices/>), deținute de BioFire și de University of Utah Research Foundation.

Informații privind garanția

Informațiile privind garanția acordată pentru produs sunt disponibile online la:

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

Pentru informații privind garanția acordată clienților din afara Statelor Unite, contactați reprezentantul de vânzări bioMérieux local 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. Lenaerts, L., De Clercq, E. & Naesens, L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev. Med. Virol.* **18**, 357–374 (2008).
3. 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. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/leadfeat.htm>.
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. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. in *Advances in Virus Research* vol. Advances in Virus Research 163–188 (Elsevier, 2018).
8. Yang, Y. *et al.* The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J. Autoimmun.* **109**, 102434 (2020).
9. 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).
10. Chan, J. F. *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 465–522 (2015).
11. Wu, Y. *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet* **395**, 949–950 (2020).
12. Cucinotta, D. & Vanelli, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* **91**, 157–160 (2020).
13. van der Hoek, L. *et al.* Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med.* **2**, e240 (2005).
14. Kahn, J. S. & McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, S223–227, discussion S226 (2005).
15. Kuypers, J. *et al.* Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* **119**, e70–76 (2007).
16. Yuen, K.-S., Ye, Z.-W., Fung, S.-Y., Chan, C.-P. & Jin, D.-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* **10**, 40 (2020).
17. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G. & Petersen, E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin. Microbiol. Infect.* S1198743X20301713 (2020) doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026.
18. 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. *Virol J* **10**, 359 (2013).
19. 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).
20. Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 546–557 (2006).
21. van den Hoogen, B. G. *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* **7**, 719–724 (2001).
22. 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).
23. 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).
24. Esper, F. *et al.* A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J. Infect. Dis.* **189**, 1388–1396 (2004).
25. World Health Organization. WHO Fact Sheet No. 221, April, 2009. Influenza (Seasonal).
26. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. Influenza. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
27. 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).
28. Bammer, L., Fukuda, A., Klimov, and N. Cox. Influenza. in *VPD Surveillance Manual* (2002).
29. 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).
30. Henrickson, K. J. Parainfluenza viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 242–264 (2003).
31. 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).
32. Lau, S. K. P. *et al.* Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 4515–4521 (2005).
33. Fry, A. M. *et al.* Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1016–1022 (2006).

34. Mohapatra, S. S. & Boyapalle, S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin. Microbiol. Rev.* **21**, 495–504 (2008).
35. 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).
36. Falsey, A. R. & Walsh, E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 371–384 (2000).
37. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1917–1928 (2001).
38. Anzueto, A. & Niederman, M. S. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* **123**, 1664–1672 (2003).
39. 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).
40. Jacobs, S. E., Lamson, D. M., George, K. S. & Walsh, T. J. Human rhinoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 135–162 (2013).
41. Sawyer, M. H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* **13**, 65–69 (2001).
42. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Pertussis (Whooping Cough) Web Site.
43. World Health Organization. WHO Immunization, Vaccines, and Biologics; Pertussis Web Site.
44. 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).
45. Srugo, I. *et al.* Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* **6**, 526–529 (2000).
46. 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).
47. Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. *Annu. Rev. Med.* **43**, 317–323 (1992).
48. Kuo, C. C., Jackson, L. A., Campbell, L. A. & Grayston, J. T. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.* **8**, 451–461 (1995).
49. Peeling, R. W. & Brunham, R. C. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg. Infect. Dis.* **2**, 307–319 (1996).
50. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*--Colorado, 2000. *Can. Commun. Dis. Rep. Relevé Mal. Transm. Au Can.* **27**, 104–107 (2001).
51. 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).
52. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Disease Listing: *Mycoplasma pneumoniae* Web Site.
53. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
54. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
55. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **60**, 1–117 (2013).
56. CIFOR Analysis of State Legal Authorities. <http://www.cifor.us/>.
57. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
58. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

ISTORICUL REVIZUIRILOR

Versiune	Data revizuirii	Descrierea revizuirilor
01	iulie 2020	Prima versiune
02	Septembrie 2021	<p>Se adaugă:</p> <ul style="list-style-type: none"> Avertismente cu privire la potențialele riscuri de contaminare a vaccinului pentru SARS-CoV-2. Serul fiziologic ca mediu de transport acceptabil pentru eșantioanele NPS Limitări: <ul style="list-style-type: none"> Performanța acestui dispozitiv nu a fost evaluată la populația vaccinată împotriva COVID-19. Mediile de transport sau serul fiziologic pot conține organisme neviabile și/sau acid nucleic la niveluri care pot fi detectate de BioFire RP2.1<i>plus</i>. Performanța clinică nu a fost stabilită pentru toate variantele de SARS-CoV-2 aflate în circulație, însă se anticipează că reflectă variantele predominante aflate în circulație la momentul și în locul de desfășurare a evaluării clinice. Performanța la momentul testării poate varia în funcție de variantele aflate în circulație, inclusiv tulpinile nou apărute de SARS-CoV-2 și prevalența acestora care se poate schimba în timp. Măsură de precauție în laborator: <ul style="list-style-type: none"> Mediile de transport sau serul fiziologic pot conține organisme neviabile și/sau acizi nucleici la niveluri care pot fi detectate de BioFire RP2.1<i>plus</i>. Prezența organismelor neviabile și/sau a acizilor nucleici din mediile de transport sau serul fiziologic poate conduce la rezultate fals pozitive ale testelor. Date din studiul clinic SARS-CoV-2 2020 în secțiunea Performanța clinică. Informații aplicabile privind pericolele pentru sănătate aferente BioFire Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) conform cerințelor IVDR. Datele aferente sezonului gripal 2020–2021 în Tabelul 1. <p>Actualizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> Raportarea rezultatelor Equivocal (Echivoce) pentru a specifica faptul că proba originală trebuie retestată o singură dată, iar rezultatul trebuie raportat (consultați secțiunile Virusul gripal A și MERS-CoV; Tabelul 5). Secțiunea Performanța clinică – reorganizarea datelor din studiul original BioFire RP2<i>plus</i> pentru a integra noile date. Datele privind reactivitatea <i>in silico</i> pe baza analizei secvențelor disponibile până la data de 21 iulie 2021; include mențiunea specifică a variantelor care determină îngrijorare. Limitarea la stare (caracterele cursive indică textul adăugat): există un risc de rezultate fals pozitive din cauza contaminării încrucișate cu organismele, acizii nucleici, substanța de vaccinare sau produsele amplificate sau a unor semnale nespecifice în test. Secțiunea Limită de detecție – s-au actualizat notele de subsol; s-a adăugat referința la serul fiziologic A fost inclus software-ul Pouch Modules (Module pungi) RP2.1<i>plus</i> în secțiunea Materiale incluse A fost corectat codul pentru coronavirusul Pangolin la MT084071 în Tabelul 45. Alte actualizări pentru claritate sau precizie. <p>Se elimină:</p> <ul style="list-style-type: none"> Secțiunea Testarea panelului de referință SARS-CoV-2 FDA

INDEX

Destinație preconizată.....	1
Utilizarea vizată.....	1
Utilizatorul vizat și mediul de utilizare preconizat.....	2
Rezumatul și explicarea testului.....	3
Rezumatul organismelor detectate	3
Principiul procedurii.....	5
Materiale incluse	6
Materiale necesare, dar neincluse	6
Avertizări și măsuri de precauție	6
Măsuri generale de precauție.....	6
Măsuri de precauție privind siguranța	6
Măsuri de precauție de laborator	8
Măsuri de precauție privind raportarea către instituțiile de sănătate publică.....	10
Măsură de precauție legată de Regulamentul REACH (CE 1907/2006).....	10
Depozitarea, manipularea și stabilitatea reactivilor.....	10
Cerințe privind probele	10
Procedura.....	11
Pasul 1: Pregătiți punga	11
Pasul 2: Hidratați punga.....	12
Pasul 3: Pregătiți amestecul de probă	12
Pasul 4: Încărcați amestecul de probă.....	13
Pasul 5: Rulați procedura pentru punga pregătită	14
Controlul calității.....	16
Process Controls (Controalele de proces).....	16
Monitorizarea performanței sistemului de testare	16
Controale externe.....	16
Interpretarea rezultatelor.....	17
Interpretarea testelor.....	17
Interpretarea organismelor.....	17
Raportul de testare BioFire RP2.1 <i>plus</i>	19
Limitări.....	22
BioFire RP2.1 <i>plus</i> și BioFire RP2 <i>plus</i>	25
Valorile anticipate	25

Caracteristicile de performanță	29
Performanța clinică	29
Limita de detecție	40
Reactivitatea analitică (includerea)	42
Specificitate analitică (reactivitate încrucișată)	49
Reproductibilitatea	52
Interferențe	56
Anexa A.....	58
Glosarul simbolurilor	58
Anexa B.....	59
Date de contact și legale	59
Informații privind garanția.....	59
Anexa C.....	60
Referințe.....	60
Istoricul revizuirilor	62
Index.....	63