

# FebriDx<sup>®</sup>



## INTENDED USE

FebriDx<sup>®</sup> is a rapid immunoassay for the visual, qualitative, in vitro detection of elevated levels of both MxA and CRP directly from fingerstick whole blood to aid in differentiation of bacterial from viral infection. This assay aids in the evaluation of infection by identifying and differentiating a clinically significant immune response to a suspected viral and/or bacterial infection in patients 1 year of age or older that present within 3 days of an acute onset fever (exhibited or reported) and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired acute respiratory infection.

FebriDx<sup>®</sup> is not intended to diagnose any specific bacteria or virus, including SARS-CoV-2.

The test is intended for professional use and should be used in conjunction with other clinical evidence including laboratory, radiographic, and epidemiological information.

Negative results do not preclude respiratory infection and should not be used as the sole basis for diagnosis, treatment, or other clinical and patient management decisions. In addition to utilizing radiography and clinical presentation to aid in diagnosis, additional laboratory testing (e.g. bacterial and viral culture, immunofluorescence, and polymerase chain reaction [PCR]) may be used to confirm the presence of a specific respiratory pathogen.

## SUMMARY & EXPLANATION:

Acute respiratory infections (ARIs) including sinusitis, pharyngitis, bronchitis, influenza affect 20% of the population annually. The significant overlap in symptoms and signs makes it challenging for physicians to differentiate viral from bacterial infection and to identify which patients require antibiotic therapy. The vast majority of ARIs are caused by viruses, for which antibiotics provide no clinical benefit, however 30-80% receive antibiotics.<sup>1</sup> The over prescription of antibiotics for ARI is a leading contributor to the global antimicrobial resistance (AMR) crisis which currently causes 700K deaths annually.<sup>2</sup> FebriDx<sup>®</sup> utilizes dual biomarker technology to aid in the differentiation of a viral from bacterial ARI.

## BIOMARKERS

### MxA (Myxovirus resistance protein A)

MxA becomes elevated in the presence of acute viral infection. MxA has a low basal concentration of less than 15 ng/mL, a fast induction time of 1-2 hours, and a long half-life of 2.3 days, making it an ideal marker for viral infection.<sup>5</sup> Numerous clinical studies demonstrate that MxA protein expression in peripheral blood has been shown to be a sensitive and specific marker for acute viral infection.<sup>5-10</sup>

### CRP (C-reactive protein)

CRP is a nonspecific, acute-phase protein that increases during an inflammatory process, especially following severe infection. Bacterial infection is a potent stimulus of marked CRP elevation, which occurs within 4-6 hours of infection and peaks after 36 hours.<sup>11,12</sup> Some viral infections, including Influenza, Adenovirus and SARS-CoV-2 may cause CRP to elevate.<sup>3,9,13,20</sup>

### Multiplexed Pattern of Results

In isolation, neither MxA nor CRP alone is sensitive or specific enough to differentiate viral from bacterial infection. At low levels, CRP is very sensitive but non-specific at confirming a bacterial infection. At high levels, CRP becomes very specific for bacterial infection but has low sensitivity. MxA is specific for viral infection only and is insensitive for the presence of a bacterial infection. The FebriDx<sup>®</sup> test produces a multiplexed pattern of results by simultaneously detecting elevated levels of MxA and CRP together to help identify patients suffering from clinically significant ARI as well as differentiate viral from bacterial infectious etiology.<sup>4,14-16</sup>

## PRINCIPLES OF THE TEST

The FebriDx® test is a 10-minute lateral flow immunoassay within a plastic housing that incorporates a built-in retractable lancet, blood collection and transfer tube, and buffer release mechanism. FebriDx® utilizes monoclonal anti-MxA and anti-CRP antibodies to simultaneously detect MxA at the medical decision point of approximately 40 ng/mL and CRP of approximately 20 mg/L serum equivalent.

If the fingerstick blood samples contain elevated levels of MxA or CRP at or above their respective cut-off levels, the appropriate test line will appear in the Result Window. FebriDx® cut-off values lie within the C5-C95 Interval such that observed results concentrations outside this interval are consistently negative (< C5) or consistently positive (> C95). FebriDx® also contains a control line to indicate correct sample flow and valid results.

### Materials Provided

- 25 single use FebriDx® tests
- 1 Package Insert
- 1 Quick Reference Instructions

### Materials Not Provided

- Timer
- Alcohol
- Gauze
- Sterile dressing

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

1. For in vitro diagnostic use only.
2. Keep the FebriDx® test in the sealed foil pouch until just before use. If the foil pouch is damaged do not use the test.
3. Do not use the FebriDx® test past the expiration date.
4. Use standard precautions for collecting and handling a blood sample.
5. All specimens should be considered potentially hazardous and handled in the same manner as an infectious agent.
6. Wash hands before and after performing the test and wear disposable gloves while handling specimens.
7. The lancet is sterile until the protective tab is removed. Do not use the lancet if the protective tab is not secured in place.
8. The FebriDx® test is designed to proceed in sequential order and locking mechanisms exist to prevent skipping the prior step.
9. The FebriDx® test is a single-use item with no reusable components. Proper handling and disposal methods should be established according to local, state, and federal regulations.
10. The FebriDx® test requires a visual readout. Do not interpret the test result if you have color-impaired vision.
11. A brightly lit environment is recommended for interpreting the test results.

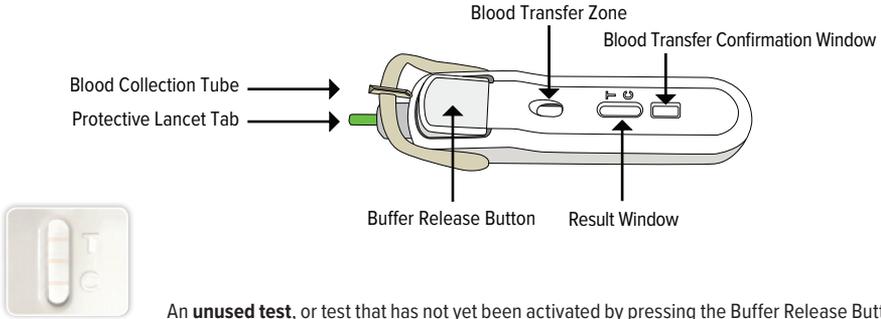
## STORAGE AND STABILITY

Store the FebriDx® test between 4-25°C (39-77°F). Unopened, the FebriDx® tests are stable until the expiration dates printed on their packaging.

## ALTITUDE AND RELATIVE HUMIDITY (RH)

The FebriDx® test performed acceptably at altitudes between 0-2000 meters and 5-85% RH when tested immediately after removal from the foil pouch.

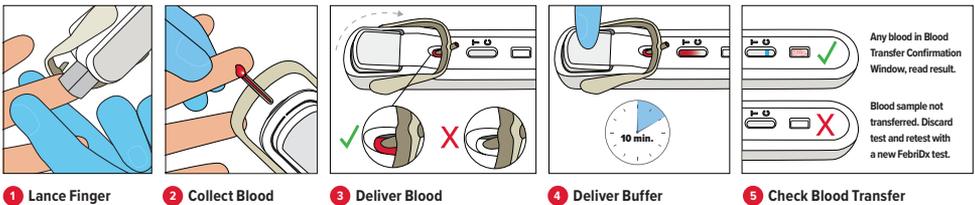
## TEST COMPONENTS



Unused Test

An **unused test**, or test that has not yet been activated by pressing the Buffer Release Button, will show three faint orange lines in the Result Window.

## TEST PROCEDURE - Check the expiration date on all packaging.



## TEST PROCEDURE - Check the expiration date on all packaging.

1. Tear open the foil pouch at the indicated perforation and remove the test just prior to testing.

### Collecting and Transferring the Fingertick Blood Sample

**Note:** Use standard precautions for collecting and handling a blood sample.

2. Cleanse the fingertip per standard practice and allow to air dry.
3. Locate the lancet and remove the **Protective Lancet Tab**. Firmly press the lancet to puncture the skin. Wipe away the first drop of blood with gauze and gently massage from the base of the finger towards the puncture site to encourage blood flow.
4. Place the **Blood Collection Tube** at approximately a 45° angle below the drop of blood and avoid touching the finger with the collection tube. Fill the **Blood Collection Tube** in its entirety by touching the blood to the tip of the **Blood Collection Tube**. If the **Blood Collection Tube** is not full, gently squeeze the finger and add more blood.

**Note:** Capillary action will automatically draw the blood sample into the **Blood Collection Tube** in the required amount (5 µl).

5. Once the **Blood Collection Tube** is filled with blood, rotate it over the **Blood Transfer Zone** to deliver it to the test. The **Blood Collection Tube** will lock into position. Wait for most of the blood to be transferred to test strip (~5-10 seconds) before proceeding to step #6 and activating the test.

**Note:** Once full, the **Blood Collection Tube** should be rotated over immediately. If the blood does not immediately begin to transfer the blood onto the test strip, reverse the **Blood Collection Tube's** rotation back to its original position. This will occur against some resistance. Add additional fingertick blood to the **Blood Collection Tube** to ensure the tube is completely filled before rotating back onto the test strip.

6. Lay the test on a flat surface. Activate the test by firmly and fully pressing the **Buffer Release Button** to deliver the buffer. The **Buffer Release Button** should be pressed within 1 minute of transferring the blood sample. If no fluid is visible within 25-30 seconds, firmly re-press the **Buffer Release Button**. Wait for 10 minutes. Results will appear in the **Result Window**.
7. Dispose of test in the proper biohazard receptacle. After testing, remove gloves, clean hands, and wear a new pair of clean gloves before testing each patient.

## BLOOD TRANSFER CHECK

Confirm the **Blood Transfer Confirmation Window** changed from **white** to **pink/red** to indicate the correct transfer of the blood sample.

If the **Blood Transfer Confirmation Window** does not change to a **pink/red** color, then the sample was not transferred correctly and the test needs repeating.

## Blood Transfer Confirmation Window



## TEST RESULTS

A **blue** control line must appear in the **Result Window** for the test to be valid.



### Positive Result

The positive result lines should appear as **red** or **black** lines in the **Result Window**. An uneven or incomplete result line is due to an uneven sample distribution on the test strip. Even if the result line is faint in color, incomplete over the width of the test strip, or uneven in color, it should be interpreted as positive. A positive result indicates the presence of elevated MxA and/or CRP proteins.

\* Cannot preclude co-infection. The incidence of co-infection is low and varies on severity of illness and setting.

### Negative Result

If only a **blue** control line is visible in the **Result Window**, the test is deemed negative. A negative result indicates a lack of elevated MxA and CRP proteins.

### Invalid Result

The absence of the **blue** control line indicates an invalid result. If an invalid result occurs, the test must be discarded and the patient retested using a new FebrIDx® test. Choose an alternative puncture site on a different finger when retesting the patient.

If the background of the **Result Window** has not cleared sufficiently for interpretation of results after 30 minutes, discard the test and retest the patient with a new FebrIDx® test.

## QUALITY CONTROL

### **Control Line**

A **blue** control line must appear in the **Result Window** for the test to be valid. The absence of a **blue** control line indicates an invalid result.

### **Blood Transfer Confirmation Window**

Confirm the **Blood Transfer Confirmation Window** changed from white to **pink/red** to indicate the correct transfer of the blood sample.

If the **Blood Transfer Confirmation Window** does not change to a **pink/red** color, then the sample was not transferred correctly and the test needs repeating.

### **External Controls**

External controls may be used to demonstrate that the reagents and assay perform properly. FebrIDx® external controls are available directly through Lumos Diagnostics and consist of one (1) positive control and one (1) negative control. Refer to the FebrIDx® external controls package insert for instructions on how to use. If the FebrIDx® external controls do not perform as expected, please repeat the test. If external controls fail on repeat testing do not perform patient testing and contact Lumos Diagnostics Technical Support.

## LIMITATIONS

1. The FebriDx® test is best used within three (3) days from onset of a new fever and seven (7) days from onset of new respiratory symptoms.
2. Only fresh capillary blood (fingerstick) must be used on the FebriDx® test. Venous blood CANNOT be used.
3. The blood collection tube must be filled completely and applied to the test strip in order for the test to run properly. An erroneous result may occur if an insufficient blood sample is applied to the test.
4. The following conditions may lead to erroneous results:
  - Current immunosuppressive state or use of immunosuppressive drugs
  - Current use of oral anti-infective drugs
  - Current use of interferon therapy (e.g. for multiple sclerosis, HIV, hepatitis B/C)
  - Live viral immunization within the last 30 days
  - Major trauma, major surgical intervention, and severe burns within the preceding 30 days
  - Chronic fevers lasting more than 7 days that are not suspected to be associated with SARS-CoV-2
5. FebriDx® will not identify bacterial colonization, localized infections, or periodic viral shedding without an associated systemic host response.
6. Rheumatoid Factor (RF)  $\geq$  100 IU/mL (normal RF: 15 IU/mL) can produce a test line in very rare cases.
7. Reading results before 10 minutes or after 1 hour may produce erroneous results.

## ARI PREVALENCE

The prevalence of ARI varies during the year and from region to region, with outbreaks typically occurring during fall and winter. ARIs are the leading cause of morbidity, accounting for 20% of medical consultations, 30% of absenteeism, and 75% of all antibiotic prescriptions.<sup>15</sup>

Approximately 24-62% of patients presenting to the outpatient setting with respiratory symptoms do not have infection.<sup>14,15,21</sup> A negative FebriDx® test in a symptomatic patient can be indicative of an illness other than an acute respiratory infection e.g., environmental trigger of respiratory illness, allergic rhinitis, autoimmune, subclinical, or past infection.

## CLINICAL EVIDENCE

FebriDx® has been evaluated in prospective, multicenter, blinded clinical trials, Self, (Jan-Nov 2014) and Shapiro (Nov 2015-Jul 2016) with untrained operators to determine the diagnostic performance characteristics of the FebriDx® test to identify a host immune response and differentiate viral or bacterial community-acquired febrile ARI as compared to the reference standard (standardized microbiologic and laboratory testing adjudicated by clinical experts).<sup>10,14,15</sup> Participants 1 year of age and older who presented to primary care, urgent care, or an emergency department (ED) within 3 days of an acute onset fever and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired ARI were eligible for inclusion. Two studies were conducted. The first study enrolled patients in 2014 using the dual-strip FebriDx® test (RPS-FDX-CA).<sup>15</sup> The second study enrolled patients between 2015-2016 using the single strip FebriDx® test (CP0004).<sup>14</sup>

### Viral testing:

- FilmArray® PCR: Influenza A/B, Adenovirus, RSV, Parainfluenza virus 1-4, Metapneumovirus, non-SARS-CoV-2 Coronavirus, and Rhinovirus
- Supplemental real-time reverse transcriptase PCR for EBV, HSV, and CMV
- EBV IgM Serology

### Bacterial testing:

- FilmArray® PCR for atypical bacteria: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Oropharyngeal cultures (blood, chocolate, and MacConkey plates)

## **Laboratory testing:**

- Procalcitonin (PCT) and white blood cell count (WBC), lymphocytes and percentage of immature WBC (bands)

A composite reference-testing algorithm adjudicated by an expert physician panel served as the reference standard from which FebriDx<sup>®</sup> was compared. Each patient underwent the following reference tests: (1) throat swab bacterial culture; (2) combined nasopharyngeal and oropharyngeal (NP/OP) swabs for multiplex PCR using the FilmArray<sup>®</sup> Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, France); (3) combined NP/OP swabs for real-time reverse transcriptase PCR for EBV, HSV, and CMV; (4) EBV IgM serum antibody with the Immunosimplicity<sup>®</sup> IS-EBV-VCA IgM test kit (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, USA); (5) serum PCT concentration measurement using the BRAHMS PCT Kryptor<sup>™</sup> (ThermoFisher Scientific; Waltham, MA, USA); (6) WBC with band differential, and (7) MxA protein ELISA and CRP enzyme immunoassay (Biocheck; Foster City, CA, USA). Reference testing was completed at a central laboratory and blinded to patients, treating clinicians, and study personnel who performed FebriDx<sup>®</sup> testing.

The reference testing algorithm classified patients as having a bacterial infection if any of the following 5 criteria were met: (1) throat culture positive for a bacteria that commonly causes pharyngitis (group A and C  $\beta$ -hemolytic Streptococci, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) plus PCT  $\geq 0.1$  ng/mL; (2) throat culture positive for any other bacteria plus PCT  $\geq 0.15$  ng/mL; (3) NP/OP sample PCR positive for atypical bacteria (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) plus PCT  $\geq 0.1$  ng/mL; (4) PCT  $\geq 0.25$  ng/mL plus no identified pathogen; (5) PCT  $\geq 0.15$  ng/mL plus WBC  $\geq 15,000$  cells/mcl or presence of WBC bands plus no identified pathogen.

Pharyngeal bacterial colonization was differentiated from true systemic bacterial infection if cell culture growth occurred in the absence of an elevated PCT level (measure of host immune response). Patients with a negative FebriDx<sup>®</sup> result without an identified pathogen and a normal PCT (absent host immune response) were considered negative for infection.

The reference testing algorithm classified patients as having a viral infection if any of the following 3 criteria were met: (1) NP/OP sample PCR positive for Influenza A or B, Adenovirus, RSV, Human Metapneumovirus, Parainfluenza viruses 1-4, CMV, and HSV; (2) NP/OP sample PCR positive for EBV plus serum IgM positive for EBV; (3) PCT between 0.15 ng/mL and 0.25 ng/mL plus WBC  $< 15,000$  cells/mcl plus no WBC bands plus no identified pathogen.

Patients who did not meet the criteria for bacterial or viral infection were classified as negative by the reference testing algorithm.

## **FEBRIDIX<sup>®</sup> PERFORMANCE DATA**

- ARI Cohort<sup>14,15</sup>
  - o 429 ARI subjects symptomatic within 7 days and febrile within 3 days of presentation and who were  $\geq 1$  year were enrolled in the outpatient setting.
  - o 4 subjects were excluded prior to analysis (3 had insufficient reference standard testing to determine final diagnosis and 1 had an invalid FebriDx<sup>®</sup> test)
  - o 425 symptomatic ARI were included in the analyses (study 1: 205<sup>15</sup>; study 2: 220<sup>14</sup>)
  - o Results
    - 15% (66/425) Bacterial
    - 44% (189/425) Viral
    - 38% (163/425) Non-Infectious
    - 13% (26/205) exhibited a fever at the time of enrollment<sup>15</sup>
    - 55% (121/220) exhibited a fever at the time of enrollment<sup>14</sup>

Subsequently a pivotal, prospective, multi-center, blinded clinical trial was conducted in the United States (U.S.) to evaluate the clinical performance of the FebriDx test as compared to a previously published composite Clinical Reference Algorithm that incorporated extensive pathogen detection testing (bacterial culture and multiple molecular testing methods including multiplex PCR and TEM PCR) as well as measures of host immune response. The study was performed between October 2019-April 2021 and enrolled participants 1 year of age or older who presented with symptoms of acute respiratory infection and a recent fever who presented to primary care, urgent care or an emergency department (ED). All participants were

tested using the FebrIDx all-in-one device (CP0003). The final analysis included a total of 520 participants enrolled from 20 clinical sites with testing performed by 72 untrained operators. The participant cohort was comprised of 44% male and 56% female participants of diverse racial and ethnic backgrounds. Additionally, the cohort was comprised of 21% children/adolescents, 71% adults, and 8% elderly with a mean age of 35 years and a range of 1 to 95 years of age.

The performance data for the 3 prospective studies is summarized in the following tables.

<b>Summary of FebrIDx Performance (Bacterial ARI)</b>						
<b>Study (Sample Size)</b>	<b>Fever (Exhibited or Reported)</b>	<b>Diagnosis</b>	<b>PPA [95% CI]</b>	<b>NPA [95% CI]</b>	<b>PPV [95% CI]</b>	<b>NPV [95% CI]</b>
<b>Shapiro (N = 121/220)<sup>14</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx single-strip device CP0004</small>	<i>Exhibited on Enrollment (55%)</i>	Bacterial	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
<b>Shapiro (N = 220)<sup>14</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx single-strip device CP0004</small>	Reported within 3 days	Bacterial	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
<b>Self (N = 205)<sup>15</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx dual-strip device RPS-FDX-CA</small>	Reported within 3 days	Bacterial	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]
<b>DISRUPT Study (N = 520)<sup>21</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx all-in-one device CP003</small>	Reported within 3 days	Bacterial	93% [85-97]	88% [85-91]	58% [49-67]	99% [97-99]

PPA, Positive Percent Agreement; NPA, Negative Percent Agreement; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; CI, Confidence Interval

<b>Summary of FebrIDx Performance (Viral ARI)</b>						
<b>Study (Sample Size)</b>	<b>Fever (Exhibited or Reported)</b>	<b>Diagnosis</b>	<b>PPA [95% CI]</b>	<b>NPA [95% CI]</b>	<b>PPV [95% CI]</b>	<b>NPV [95% CI]</b>
<b>Shapiro (N = 121/220)<sup>14</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx single-strip device CP0004</small>	<i>Exhibited on Enrollment (55%)</i>	Viral	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
<b>Shapiro (N = 220)<sup>14</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx single-strip device CP0004</small>	Reported within 3 days	Viral	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
<b>Self (N = 205)<sup>15</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx dual-strip device RPS-FDX-CA</small>	Reported within 3 days	Viral	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]
<b>DISRUPT Study (N = 520)<sup>21</sup></b> <small>Study performed with FebrIDx all-in-one device CP003</small>	Reported within 3 days	Viral	70% [65-75]	88% [83-92]	90% [85-93]	67% [61-72]

PPA, Positive Percent Agreement; NPA, Negative Percent Agreement; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; CI, Confidence Interval

## ADDITIONAL PROSPECTIVE CLINICAL STUDIES FEBRIDX® PERFORMANCE:

### Viral infection in patients during COVID-19 pandemic

Multiple real-world studies evaluating FebrIDx® in hospitalized subjects with suspected COVID-19 were performed during the first wave (March-April 2020) of the COVID-19 pandemic.<sup>3,4</sup>

FebrIDx® aids in the identification and differentiation of patients with viral or bacterial acute respiratory infection and is not intended to diagnose any specific bacteria or virus, including SARS-CoV-2. FebrIDx® demonstrated a 92 to 99% negative predictive value (NPV) for COVID-19, during high to low prevalence.

### PRECISION AND REPRODUCIBILITY STUDY

Samples were prepared in fresh EDTA whole blood with recombinant MxA and CRP proteins. Six (6) samples, consisting of a combination of no analyte, C5 and C95 concentrations of MxA and CRP were tested.<sup>19</sup> A total of 1080 determinations were performed by untrained operators at three (3) different sites over five (5) days. The study demonstrates overall reproducibility among three (3) lots of material, among three (3) separate sites, and among six (6) separate users.

#### Within Run Reproducibility

	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Observed	Percentage								
<b>Site 1</b>										
Operator 1	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%
Operator 2	33/36	91.70%	36/36	100.00%	30/36	83.30%	36/36	100.00%	33/36	91.70%
<b>Site 2</b>										
Operator 1	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%
Operator 2	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	33/36	91.70%	36/36	100.00%
<b>Site 3</b>										
Operator 1	36/36	100.00%	36/36	100.00%	33/36	91.70%	33/36	91.70%	36/36	100.00%
Operator 2	36/36	100.00%	36/36	100.00%	36/36	100.00%	33/36	91.70%	36/36	100.00%

#### Within Day Reproducibility

	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Observed	Percentage								
<b>Site 1</b>	69/72	95.80%	72/72	100.00%	66/72	91.70%	72/72	100.00%	69/72	95.80%
<b>Site 2</b>	72/72	100.00%	72/72	100.00%	72/72	100.00%	69/72	95.80%	72/72	100.00%
<b>Site 3</b>	72/72	100.00%	72/72	100.00%	69/72	95.80%	66/72	91.70%	72/72	100.00%

#### Within Site Total Precision

	Observed	Expected	Percentage
<b>Site 1</b>	348	360	96.70%
<b>Site 2</b>	357	360	99.20%
<b>Site 3</b>	351	360	97.50%

## INTERFERING SUBSTANCES

The Interfering Substances Verification Study assessed the impact of substances that might be found in samples on the analytical specificity and analytical sensitivity of the FebrIDx® test. This assessment was performed by evaluating three replicates each of a series of samples that included MxA and CRP at the C95 concentration (i.e. low positive) and negative levels in whole blood, spiked with interfering substances. Positive and negative interference with the potentially interfering substances was evaluated by three independent researchers blinded to the sample composition.

The following substances were evaluated on the FebrIDx® test and found to not interfere at the listed test concentrations:

Test Substance	Concentration
Acetaminophen	15.6 mg/dL
Acetylsalicylic acid	3 mg/dL
Alcohol	789 mg/dL
Azithromycin	1.11 mg/dL
Biotin	3500 ng/mL
Caffeine	10 mg/dL
Celecoxib	0.879 mg/dL
Cetirizine HCl	0.435 mg/dL
Conjugated Bilirubin	40 mg/dL
Dextromethorphan	1.56 ug/dL
Doxycycline	1.8 mg/dL
Furosemide	1.59 mg/dL
HAMA	524.6 ng/mL
Hemoglobin	1000 mg/dL
Ibuprofen	21.9 mg/dL

Test Substance	Concentration
Imipenem	18 mg/dL
Levofloxacin	3.6 mg/dL
Loratadine	0.5 mg/dL
Nicotine	0.097 mg/dL
Oxymetazoline HCl	0.09 mg/dL
Phenylephrine	0.003 mg/dL
Prednisolone	0.120 mg/dL
Protein (total)	9 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	50 IU/mL
Salmeterol	6.03 ug/dL
Tiotropium	4.80 ng/dL
Triglycerides	1500 mg/dL
Unconjugated Bilirubin	40 mg/dL
Vancomycin	12 mg/dL

## REFERENCES

- Harris AM, Hicks LA, Oaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164(6):425-34.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on antimicrobial resistance; 2016.
- Clark TW, Brendish NJ, Poole S, et al. Diagnostic accuracy of the FebrIDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *J Infect* 2020;81(4):607-613.
- Karim N, Ashraf MZ, Naeem M, et al. Utility of the FebrIDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Clin Pract* 2020;75(3):e13702.
- Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, et al. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr Res* 2006;60(6):770-4.
- Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2001;56:895-8.
- Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, et al. MxA protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatrica* 1996;85:163-7.
- Engelmann I, Dubos F, Lobert P-E, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics* 2015;135:e985-e993.
- Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, et al. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatr Res* 1997;41(5):647-50.
- Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Res J* 2015;2:28245.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):672-7.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-17.
- Salonen EM, Vaheri A. C-reactive protein in acute viral infections. *J Med Virol* 1981;8(3):161-7.
- Shapiro NI, Self WH, Rosen J, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebrIDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med* 2018;50(5):420-9.
- Self WH, Rosen J, Sharp SC, et al. Diagnostic accuracy of FebrIDx: a rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med* 2017;6(10):94.
- Davidson M. FebrIDx Point-of-Care Testing to Guide Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Tract Infection in UK Primary Care: A Retrospective Outcome Analysis. *J Infect Dis Preve Med* 2017;5(3):1000165.
- The Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition2020>.
- The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 2020 Interim Case Definition, Approved April 5, 2020. Available at: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/coronavirus-disease-2019-2021/>.
- Food and Drug Administration (FDA). Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry and FDA Staff. April 25, 2013:1-147. Available at: <https://www.fda.gov/media/73669/download>.
- Chew KS. What's new in emergencies trauma and shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: more questions than answers. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(2):115-17.
21. Lumos Diagnostics internal data, 2020.

# FebriDx<sup>®</sup>



## UTILISATION PRÉVUE

FebriDx® est un test immunologique rapide pour la détection visuelle, qualitative et in vitro de taux élevés de MxA et de CRP directement à partir du sang total prélevé au bout du doigt, afin d'aider à différencier une infection bactérienne d'une infection virale. Ce test aide à l'évaluation de l'infection en identifiant et en différenciant une réponse immunitaire cliniquement significative à une infection virale et/ou bactérienne présumée chez les patients âgés de 1 an ou plus qui se présentent dans les 3 jours suivant une fièvre aiguë (manifestée ou rapportée) et dans les 7 jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires correspondant à une infection respiratoire aiguë contractée dans la communauté.

FebriDx® n'est pas destiné à diagnostiquer une bactérie ou un virus spécifique, y compris le SRAS-CoV-2.

Le test est destiné à un usage professionnel et doit être utilisé conjointement avec d'autres preuves cliniques, notamment des informations de laboratoire, radiographiques et épidémiologiques.

Des résultats négatifs n'excluent pas une infection respiratoire et ne doivent pas être utilisés comme seule base pour le diagnostic, le traitement ou toute autre décision clinique ou de prise en charge du patient. En plus de l'utilisation de la radiographie et de la présentation clinique pour aider au diagnostic, des tests de laboratoire supplémentaires (par exemple, culture bactérienne et virale, immunofluorescence et réaction en chaîne à la polymérase [PCR]) peuvent être utilisés pour confirmer la présence d'un pathogène respiratoire spécifique.

## RÉSUMÉ ET EXPLICATION

Les infections respiratoires aiguës (IRA), notamment la sinusite, la pharyngite, la bronchite et la grippe, touchent 20 % de la population chaque année. En raison du chevauchement important des symptômes et des signes, il est difficile pour les médecins de différencier une infection virale d'une infection bactérienne et d'identifier les patients nécessitant une antibiothérapie. La grande majorité des IRA sont causées par des virus, pour lesquels les antibiotiques n'apportent aucun bénéfice clinique, mais 30 à 80 % d'entre elles reçoivent des antibiotiques.<sup>1</sup> La prescription excessive d'antibiotiques pour les IRA est l'un des principaux facteurs de la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens (RAM) qui cause actuellement 700 000 décès par an.<sup>2</sup> FebriDx® utilise une technologie à double biomarqueur pour aider à différencier une IRA virale d'une IRA bactérienne.

## MARQUEURS BIOLOGIQUES

### MxA (protéine A de résistance aux myxovirus)

La MxA devient élevée en présence d'une infection virale aiguë. La MxA a une faible concentration basale de moins de 15 ng/mL, un temps d'induction rapide de 1 à 2 heures et une longue demi-vie de 2,3 jours, ce qui en fait un marqueur idéal de l'infection virale.<sup>5</sup> Plusieurs études cliniques démontrent que l'expression de la protéine MxA dans le sang périphérique est un marqueur sensible et spécifique de l'infection virale aiguë.<sup>5-10</sup>

### CRP (protéine C-réactive)

La CRP est une protéine non spécifique de la phase aiguë qui augmente au cours d'un processus inflammatoire, notamment après une infection grave. L'infection bactérienne est un puissant stimulus de l'élévation marquée de la CRP, qui se produit dans les 4 à 6 heures suivant l'infection et atteint un pic après 36 heures.<sup>11-12</sup> Certaines infections virales, notamment la grippe, l'adénovirus et le SRAS-CoV-2, peuvent provoquer une élévation de la CRP.<sup>3,9,13,20</sup>

### Modèle multiplexé de résultats

Séparément, ni la MxA ni la CRP ne sont suffisamment sensibles ou spécifiques pour différencier une infection virale d'une infection bactérienne. À de faibles niveaux, la CRP est très sensible, mais non spécifique pour confirmer une infection bactérienne. À des niveaux élevés, la CRP devient très spécifique de l'infection bactérienne, mais sa sensibilité est faible. La MxA est spécifique d'une infection virale uniquement et est insensible à la présence d'une infection bactérienne. Le test FebriDx® produit un modèle multiplexé de résultats en détectant simultanément des niveaux élevés de MxA et de CRP pour aider à identifier les patients souffrant d'une IRA cliniquement significative et à différencier l'étiologie infectieuse virale de l'étiologie bactérienne.<sup>4,14-16</sup>

## PRINCIPES DU TEST

Le test FebrIDx® est un test immunologique à flux latéral de 10 minutes dans un boîtier en plastique qui comprend une lancette rétractable intégrée, un tube de prélèvement et de transfert du sang et un mécanisme de libération du tampon. Le test FebrIDx® utilise des anticorps monoclonaux anti-MxA et anti-CRP pour détecter simultanément la MxA au point de décision médicale d'environ 40 ng/mL et la CRP d'environ 20 mg/L d'équivalent sérique.

Si les échantillons de sang provenant d'un prélèvement du doigt contiennent des taux élevés de MxA ou de CRP, égaux ou supérieurs à leurs seuils respectifs, la ligne de test appropriée apparaît dans la fenêtre de résultats. Les valeurs seuils du test FebrIDx® se situent dans l'intervalle C5-C95, de sorte que les concentrations observées en dehors de cet intervalle sont systématiquement négatives (< C5) ou systématiquement positives (> C95). Le test FebrIDx® contient également une ligne de contrôle pour indiquer un débit de prélèvement correct et des résultats valides.

### Matériaux fournis

- 25 tests FebrIDx® à usage unique
- 1 notice
- 1 document d'instructions de référence rapide

### Matériaux non fournis

- Minuterie
- Alcool
- Gaze
- Pansement stérile

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

1. Pour un usage de diagnostic in vitro uniquement.
2. Conservez le test FebrIDx® dans le sachet en aluminium scellé jusqu'au moment de son utilisation. Si la pochette en aluminium est endommagée, n'utilisez pas le test.
3. N'utilisez pas le test FebrIDx® après sa date d'expiration.
4. Utilisez les précautions standard pour le prélèvement et la manipulation d'un échantillon de sang.
5. Tous les échantillons doivent être considérés comme potentiellement dangereux et manipulés de la même manière qu'un agent infectieux.
6. Lavez-vous les mains avant et après avoir effectué le test et portez des gants jetables lorsque vous manipulez des échantillons.
7. La lancette est stérile jusqu'à ce que la languette de protection soit retirée. N'utilisez pas la lancette si la languette de protection n'est pas fixée en place.
8. Le test FebrIDx® est conçu pour se dérouler dans un ordre séquentiel et des mécanismes de verrouillage existent pour empêcher que l'étape précédente ne soit sautée.
9. Le test FebrIDx® est un article à usage unique, sans composants réutilisables. Des méthodes de manipulation et d'élimination appropriées doivent être établies conformément aux réglementations locales, nationales et fédérales.
10. Le test FebrIDx® nécessite une lecture visuelle. N'interprétez pas le résultat du test si vous avez une vision déficiente des couleurs.
11. Un environnement bien éclairé est recommandé pour l'interprétation des résultats du test.

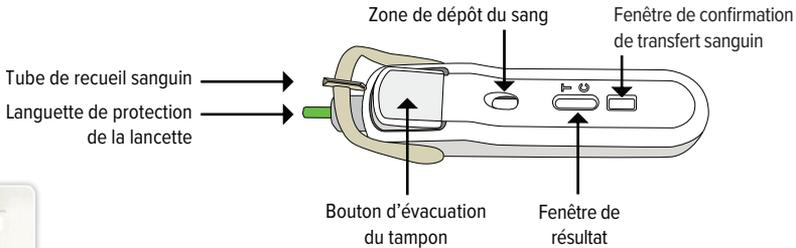
## STOCKAGE ET STABILITÉ

Conservez le test FebrIDx® entre 4 et 25 °C (39 - 77 °F). Les tests FebrIDx® non ouverts sont stables jusqu'aux dates d'expiration imprimées sur leur emballage.

## ALTITUDE ET HUMIDITÉ RELATIVE (HR)

Le test FebrIDx® a donné des résultats acceptables à des altitudes comprises entre 0 et 2 000 mètres et à une humidité relative de 5 à 85 %, lorsqu'il a été testé immédiatement après avoir été retiré de la pochette en aluminium.

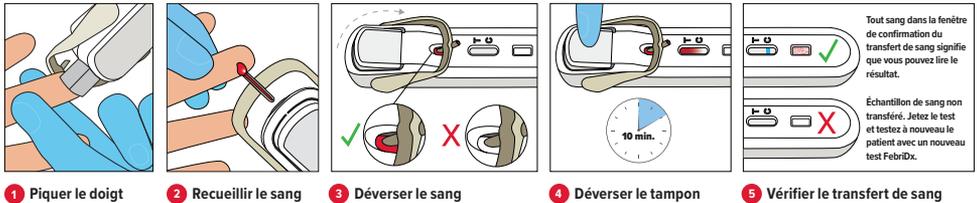
## COMPOSANTS DU TEST



Test Non Utilisé

Un test non utilisé ou un test qui n'a pas encore été activé en appuyant sur le **bouton d'évacuation du tampon** présente 3 lignes pales de couleur **orange** dans la **fenêtre de résultat**.

## PROCÉDURE DE TEST - Vérifier la date de péremption sur tous les emballages.



## PROCÉDURE DE TEST - Vérifier la date d'expiration sur tous les emballages.

1. Déchirez la pochette en aluminium au niveau de la perforation indiquée et retirez le test juste avant le test.

### Prélèvement et transfert de l'échantillon de sang provenant du doigt

**Remarque :** Utilisez les précautions standard pour le prélèvement et la manipulation d'un échantillon de sang.

2. Nettoyez le bout du doigt selon la pratique standard et laissez-le sécher à l'air libre.
3. Placez la lancette et retirez la **languette de protection**. Appuyez fermement sur la lancette pour percer la peau. Essayez la première goutte de sang avec une gaze et massez doucement de la base du doigt vers le site de ponction pour favoriser l'écoulement du sang.
4. Placez le **tube de prélèvement sanguin** à un angle d'environ 45° sous la goutte de sang et évitez de toucher le doigt avec le tube de prélèvement. Remplissez entièrement le **tube de prélèvement sanguin** en touchant le sang à l'extrémité du **tube de prélèvement sanguin**. Si le **tube de prélèvement sanguin** n'est pas plein, pressez doucement le doigt et ajoutez du sang.

**Remarque :** L'action capillaire va automatiquement aspirer l'échantillon de sang dans le **tube de prélèvement sanguin** dans la quantité requise (5 pl).

5. Une fois que le **tube de prélèvement sanguin** est rempli de sang, faites-le tourner sur la **zone de transfert du sang** pour l'acheminer vers le test. Le **tube de prélèvement sanguin** se verrouille en position. Attendez que la majeure partie du sang soit transférée sur la bandelette (~5-10 secondes) avant de passer à l'étape n°6 et d'activer le test.

**Remarque :** Une fois rempli, le **tube de prélèvement sanguin** doit être immédiatement retourné. Si le transfert du sang sur la bandelette réactive ne commence pas immédiatement, inversez la rotation du **tube de prélèvement sanguin** pour le remettre dans sa position initiale. Cela se fera contre une certaine résistance. Ajoutez du sang supplémentaire dans le **tube de prélèvement sanguin** pour vous assurer que le tube est complètement rempli avant de le retourner sur la bandelette réactive.

6. Posez le test sur une surface plane. Activez le test en appuyant fermement et complètement sur le **bouton de libération du tampon** pour libérer le tampon. Le **bouton de libération du tampon** doit être pressé dans la minute qui suit le transfert de l'échantillon de sang. Si aucun liquide n'est visible dans les 25 - 30 secondes, appuyez à nouveau fermement sur le **bouton de libération du tampon**. Patientez 10 minutes. Les résultats apparaissent dans la **fenêtre des résultats**.
7. Jetez le test dans un récipient approprié pour les déchets biologiques. Après le test, retirez les gants, nettoyez vos mains et portez une nouvelle paire de gants propres avant de tester le prochain patient.

## VÉRIFIER LE TRANSFERT DE SANG

La **fenêtre de confirmation du transfert de sang** passe du blanc au **rose/rouge** pour indiquer le transfert correct de l'échantillon de sang.

Si la **fenêtre de confirmation du transfert de sang** ne prend pas une couleur **rose/rouge**, l'échantillon n'a pas été transféré correctement et le test doit être refait.

## Fenêtre de confirmation de transfert sanguin



## RÉSULTATS DU TEST

Une ligne **bleue** de contrôle doit apparaître dans la **fenêtre de résultat** pour que le test soit valide.



### Résultat positif

Les lignes de résultat positif apparaissent sous la forme d'une ligne **rouge** ou **noire** dans la **fenêtre de résultat**. La présence d'une ligne de résultat irrégulière ou incomplète est due à une répartition inégale de l'échantillon sur la bandelette de test. Même si la ligne de résultat est pâle, incomplète sur la largeur de la bandelette de test ou de couleur irrégulière, le résultat doit être interprété comme positif. Un résultat positif indique la présence de taux élevés de protéines MxA et/ou CRP.

\* Ne permet pas d'exclure la co-infection. L'incidence de la co-infection est faible et varie en fonction de la gravité de la maladie et du contexte.



### Résultat négatif

Si seule une ligne **bleue** de contrôle est visible dans la **fenêtre de résultat**, le test est considéré négatif. Un résultat négatif indique l'absence de taux élevés de protéines MxA et CRP.



### Résultat non valide

L'absence de la ligne **bleue** de contrôle indique un résultat non valide. En cas de résultat non valide, le test doit être jeté et le patient doit être retesté en utilisant un nouveau test FebrIDx®. Choisir un autre site de piqûre sur un autre doigt pour retester le patient.



Si le fond de la **fenêtre de résultat** ne s'est pas suffisamment éclairci pour l'interprétation des résultats au bout de 30 minutes, jeter le test et retester le patient avec un nouveau test FebrIDx®.

## CONTRÔLE QUALITÉ

### Ligne de contrôle

Une ligne **bleue** de contrôle doit apparaître dans la **fenêtre de résultat** pour que le test soit valide. L'absence de la ligne **bleue** de contrôle indique un résultat non valide.

### Fenêtre de confirmation de transfert sanguin

La **fenêtre de confirmation du transfert de sang** passe du blanc au **rose/rouge** pour indiquer le transfert correct de l'échantillon de sang.

Si la **fenêtre de confirmation du transfert de sang** ne prend pas une couleur **rose/rouge**, l'échantillon n'a pas été transféré correctement et le test doit être refait.

### Contrôles externes

Il est possible d'utiliser des contrôles externes pour démontrer que les réactifs et le test fonctionnent correctement. Des contrôles FebrIDx® externes sont disponibles directement auprès de Lumos Diagnostics et se composent d'un (1) contrôle positif et d'un (1) contrôle négatif. Consulter la notice des contrôles externes FebrIDx® pour obtenir des instructions d'utilisation. Si les contrôles FebrIDx® externes ne fonctionnent pas comme prévu, recommencer le test. Si les contrôles externes échouent à plusieurs reprises, ne pas tester le patient et contacter l'assistance technique de Lumos Diagnostics.

## LIMITATIONS

1. Le test FebrIDx® est utilisé de préférence dans les trois (3) jours suivant l'apparition d'une nouvelle fièvre et dans les sept (7) jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires.
2. Seul du sang capillaire frais (prélèvement au doigt) doit être utilisé pour le test FebrIDx®. Le sang veineux NE PEUT PAS être utilisé.
3. Le tube de prélèvement sanguin doit être complètement rempli et appliqué sur la bandelette réactive pour que le test se déroule correctement. Un résultat erroné peut se produire si un échantillon de sang insuffisant est appliqué au test.
4. Les conditions suivantes peuvent entraîner des résultats erronés :
  - État immunosuppresseur actuel ou utilisation de médicaments immunosuppresseurs
  - Utilisation actuelle de médicaments anti-infectieux oraux
  - Utilisation actuelle d'un traitement à l'interféron (par exemple pour la sclérose en plaques, le VIH, l'hépatite B/C)
  - Vaccination virale vivante au cours des 30 derniers jours
  - Traumatisme majeur, intervention chirurgicale majeure et brûlures graves dans les 30 jours précédents
  - Fièvre chronique de plus de 7 jours qui n'est pas soupçonnée d'être associée au SRAS-CoV-2
5. Le test FebrIDx® ne permet pas d'identifier une colonisation bactérienne, des infections localisées ou une excrétion virale périodique sans réponse systémique de l'hôte associée.
6. Le facteur rhumatoïde (FR) > 100 IU/mL (FR normal : 15 IU/mL) peut produire une ligne de test dans de très rares cas.
7. La lecture des résultats avant 10 minutes ou après 1 heure peut produire des résultats erronés.

## PRÉVALENCE DE L'IRA

La prévalence de l'IRA varie au cours de l'année et d'une région à l'autre, les épidémies se produisant généralement en automne et en hiver. Les IRA sont la première cause de morbidité, représentant 20 % des consultations médicales, 30 % de l'absentéisme et 75 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques.<sup>15</sup>

Environ 24 à 62 % des patients se présentant en consultation externe avec des symptômes respiratoires ne présentent pas d'infection.<sup>14,15,21</sup> Un test FebrIDx® négatif chez un patient symptomatique peut indiquer une maladie autre qu'une infection respiratoire aiguë, par exemple un déclencheur environnemental de maladie respiratoire, une rhinite allergique, une infection auto-immune, subclinique ou passée.<sup>14,15,21</sup> Un test FebrIDx® négatif chez un patient symptomatique peut indiquer une maladie autre qu'une infection respiratoire aiguë, par exemple un déclencheur environnemental de maladie respiratoire, une rhinite allergique, une infection auto-immune, subclinique ou passée.

## PREUVE CLINIQUE

Le test FebrIDx® a été évalué dans des essais cliniques prospectifs, multicentriques et à l'insu, Self, (janvier-novembre 2014) et en test de Shapiro (de novembre 2015 à juillet 2016) avec des opérateurs non formés pour déterminer les caractéristiques de performance diagnostique du test FebrIDx® pour identifier une réponse diagnostique de l'hôte et différencier les IRA fébriles communautaires virales ou bactériennes par rapport à la norme de référence (tests microbiologiques et de laboratoire standardisés jugés par des experts cliniques).<sup>10,14,15</sup> Les participants âgés d'un an et plus qui se sont présentés à un centre de soins primaires, à un centre de soins urgents ou à un service d'urgence (SU) dans les trois jours suivant l'apparition d'une fièvre aiguë et dans les sept jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires correspondant à une IRA contractée dans la communauté étaient admissibles à l'étude. Deux études ont été menées. La première étude a recruté des patients en 2014 en utilisant le test FebrIDx® à double bandelette (RPS-FDX- CA).<sup>15</sup> La deuxième étude a recruté des patients entre 2015 et 2016 en utilisant le test FebrIDx® à bandelette unique (CP0004).<sup>14</sup>

### Tests viraux :

- Test PCR FilmArray® : Influenza A/B, Adénovirus, VRS, virus Parainfluenza 1-4, Métapneumovirus, Coronavirus non-SARS-CoV-2 et Rhinovirus
- PCR supplémentaire de transcriptase inverse en temps réel pour EBV, HSV et CMV
- Sérologie EBV IgM

### Tests bactériens :

- Test PCR FilmArray® pour les bactéries atypiques : *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoea*.
- Cultures oropharyngées (sang, chocolat, et plaques de MacConkey)

## Tests de laboratoire :

- Procalcitonine (PCT) et numération des globules blancs (WBC), lymphocytes et pourcentage de WBC immatures (bandes)

Un algorithme composite de test de référence jugé par un panel de médecins experts a servi de norme de référence à laquelle le test FebrIDx<sup>®</sup> a été comparé. Chaque patient a subi les tests de référence suivants : (1) culture bactérienne sur écouvillon de gorge; (2) écouvillons nasopharyngés et oropharyngés (NP/OP) combinés pour PCR multiplex utilisant le panel respiratoire FilmArray<sup>®</sup> (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Étoile, France); (3) écouvillons combinés NP/OP pour PCR en temps réel à transcriptase inverse pour EBV, HSV et CMV; (4) anticorps sériques IgM EBV avec le kit de test Immunosimplicity<sup>®</sup> IS-EBV-VCA IgM (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, États-Unis); (5) mesure de la concentration sérique de PCT à l'aide du BRAHMS PCT Kryptor<sup>™</sup> (ThermoFisher Scientific; Waltham, MA, États-Unis); (6) WBC avec différentiel de bande, et (7) ELISA de la protéine MxA et dosage immunoenzymatique de la CRP (Biocheck; Foster City, CA, États-Unis). Les tests de référence ont été réalisés dans un laboratoire central et à l'insu des patients, des cliniciens traitants et du personnel de l'étude qui ont réalisé les tests FebrIDx<sup>®</sup>.

L'algorithme de test de référence classait les patients comme ayant une infection bactérienne si l'un des 5 critères suivants était rempli : (1) culture de gorge positive pour une bactérie qui cause couramment une pharyngite (*streptocoques* hémolytiques des groupes A et C), *N. gonorrhoeae*, *C. diphtherias*, *A. haemolyticum*) plus PCT >0,1 ng/mL; (2) culture de gorge positive pour toute autre bactérie plus PCT >0,15 ng/mL; (3) échantillon NP/OP positif à la PCR pour les bactéries atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) plus PCT >0,1 ng/mL; (4) PCT >0,25 ng/mL plus aucun agent pathogène identifié; (5) PCT >0,15 ng/mL plus WBC >15 000 cellules/mcl ou présence de bandes WBC plus aucun agent pathogène identifié.

La colonisation bactérienne pharyngée a été différenciée d'une véritable infection bactérienne systémique si la croissance de la culture cellulaire s'est produite en l'absence d'un niveau élevé de PCT (mesure de la réponse immunitaire de l'hôte). Les patients ayant un résultat de test FebrIDx<sup>®</sup> négatif sans agent pathogène identifié et un PCT normal (absence de réponse immunitaire de l'hôte) ont été considérés comme négatifs pour l'infection.

L'algorithme de test de référence classait les patients comme ayant une infection virale si l'un des 3 critères suivants était rempli : (1) échantillon de NP/OP positif à la PCR pour l'influenza A ou B, l'adénovirus, le RSV, le métapneumovirus humain, les virus 1-4 de la parainfluenza, le CMV et le HSV; (2) échantillon de NP/OP positif à la PCR pour l'EBV plus IgM sérique positif pour l'EBV; (3) PCT entre 0,15 ng/mL et 0,25 ng/mL plus WBC <15 000 cellules/mcl plus aucune bande WBC plus aucun agent pathogène identifié.

Les patients qui ne répondaient pas aux critères d'infection bactérienne ou virale ont été classés comme négatifs selon l'algorithme de test de référence.

## DONNÉES DE PERFORMANCE FEBRIDX<sup>®</sup>

- Cohorte d'IRA<sup>14,15</sup>
  - o 429 sujets atteints d'IRA, symptomatiques dans les 7 jours et fébriles dans les 3 jours suivant la présentation et âgés de plus d'un an, ont été recrutés dans le cadre d'une consultation externe.
  - o 4 sujets ont été exclus avant l'analyse (3 avaient un test standard de référence insuffisant pour déterminer le diagnostic final et 1 avait un test FebrIDx<sup>®</sup> invalide)
  - o 425 IRA symptomatiques ont été incluses dans les analyses (étude 1 : 20515; étude 2 : 22014)
  - o Résultats
    - 15 % (66/425) d'origine bactérienne
    - 44 % (189/425) d'origine virale
    - 38 % (163/425) Non infectieux
    - 13 % (26/205) présentaient une fièvre au moment de l'admission<sup>15</sup>
    - 55 % (121/220) présentaient une fièvre au moment de l'admission<sup>14</sup>

Par la suite, un essai clinique pivot, prospectif, multicentrique et à l'insu a été mené aux États-Unis afin d'évaluer la performance clinique du test FebrIDx<sup>®</sup> par rapport à un Algorithme de référence clinique composite publié précédemment, qui intégrait des tests de détection d'agents pathogènes étendus (culture bactérienne et plusieurs méthodes de tests moléculaires, dont la PCR multiplex et la TEM PCR), ainsi que des mesures de la réponse immunitaire de l'hôte. L'étude a été réalisée entre octobre 2019 et avril 2021 et a recruté des participants âgés d'un an ou plus qui présentaient des symptômes d'infection respiratoire aiguë et une fièvre récente et qui se sont présentés aux soins primaires, aux soins urgents ou à un service d'urgence (SU).

Par la suite, un essai clinique pivot, prospectif, multicentrique et à l'insu a été mené aux États-Unis afin d'évaluer la performance clinique du test FebrIDx® par rapport à un Algorithme de référence clinique composite publié précédemment, qui intégrait des tests de détection d'agents pathogènes étendus (culture bactérienne et plusieurs méthodes de tests moléculaires, dont la PCR multiplex et la TEM PCR), ainsi que des mesures de la réponse immunitaire de l'hôte. L'étude a été réalisée entre octobre 2019 et avril 2021 et a recruté des participants âgés d'un an ou plus qui présentaient des symptômes d'infection respiratoire aiguë et une fièvre récente et qui se sont présentés aux soins primaires, aux soins urgents ou à un service d'urgence (SU).

Résumé des performances du test FebrIDx® (IRA bactérienne)						
Étude (taille de l'échantillon)	Fièvre (manifestée ou signalée)	Diagnostic	PPA [95 % CI]	NPA [95 % CI]	VPP [95 % CI]	VPN [95 % CI]
<b>Shapiro (N = 121/220)<sup>14</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à bande unique FebrIDx CP0004</small>	Manifesté lors de l'admission (55 %)	Origine bactérienne	95 % [77-100]	94 % [88-98]	76 % [59-87]	99 % [93-100]
<b>Shapiro (N = 220)<sup>14</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à bande unique FebrIDx CP0004</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine bactérienne	85 % [69-95]	93 % [89-96]	69 % [56-79]	97 % [94-99]
<b>Self (N = 205)<sup>15</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à double bande FebrIDx RPS-FDX-CA</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine bactérienne	80 % [59-93]	93 % [90-97]	63 % [45-79]	97 % [94-99]
<b>Étude de l'INTERRUPTION (N = 520)<sup>21</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif tout-en-un FebrIDx CP003</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine bactérienne	93 % [85-97]	88 % [85-91]	58 % [49-67]	99 % [97-99]

PPA, Accord de pourcentage positif; NPA, Accord de pourcentage négatif; VPP, valeur prédictive positive; VPN, valeur prédictive négative; CI, intervalle de confiance

Résumé des performances de FebrIDx® (IRA virale)						
Étude (taille de l'échantillon)	Fièvre (manifestée ou signalée)	Diagnostic	PPA [95 % CI]	NPA [95 % CI]	VPP [95 % CI]	VPN [95 % CI]
<b>Shapiro (N = 121/220)<sup>14</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à bande unique FebrIDx CP0004</small>	Manifesté lors de l'admission (55 %)	Origine virale	90 % [81-96]	78 % [62-89]	89 % [82-93]	80 % [67-89]
<b>Shapiro (N = 220)<sup>14</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à bande unique FebrIDx CP0004</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine virale	90 % [83-94]	76 % [66-84]	83 % [77-87]	85 % [77-90]
<b>Self (N = 205)<sup>15</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif à double bande FebrIDx RPS-FDX-CA</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine virale	87 % [75-95]	83 % [77-89]	64 % [53-75]	95 % [90-98]
<b>Étude de l'INTERRUPTION (N = 520)<sup>21</sup></b> <small>Étude réalisée avec le dispositif tout-en-un FebrIDx CP003</small>	Signalé dans les 3 jours	Origine virale	70 % [65-75]	88 % [83-92]	90 % [85-93]	67 % [61-72]

PPA, Accord de pourcentage positif; NPA, Accord de pourcentage négatif; VPP, valeur prédictive positive; VPN, valeur prédictive négative; CI, intervalle de confiance

## PERFORMANCE DES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES SUPPLÉMENTAIRES FEBRIDX® :

### Infection virale chez les patients pendant la pandémie de la COVID-19

De multiples études du monde réel évaluant les tests FebrIDx® chez des sujets hospitalisés présentant une suspicion de COVID-19 ont été réalisées pendant la première vague (mars-avril 2020) de la pandémie de COVID-19.<sup>3,4</sup>

Le test FebrIDx® aide à identifier et à différencier les patients atteints d'une infection respiratoire aiguë virale ou bactérienne et n'est pas destiné à diagnostiquer une bactérie ou un virus spécifique, y compris le SRAS-CoV-2. Le test FebrIDx® a démontré une valeur prédictive négative (VPN) de 92 à 99 % pour la COVID-19, lors de prévalences élevées à faibles.

### ÉTUDE DE PRÉCISION ET DE REPRODUCTIBILITÉ

Les échantillons ont été préparés dans du sang total EDTA frais avec des protéines recombinantes MxA et CRP. Six (6) échantillons, composés d'une combinaison de concentrations de MxA et de CRP sans analyte, C5 et C95, ont été testés. 19 Au total, 1 080 déterminations ont été effectuées par des opérateurs non formés sur trois (3) sites différents pendant cinq (5) jours. L'étude démontre une reproductibilité globale entre trois (3) lots de matériel, entre trois (3) sites distincts et entre six (6) utilisateurs distincts.

#### Reproductibilité à l'intérieur d'un cycle

	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5	
	Observé	Pourcentage								
<b>Site 1</b>										
Opérateur 1	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %
Opérateur 2	33/36	91,70 %	36/36	100,00 %	30/36	83,30 %	36/36	100,00 %	33/36	91,70 %
<b>Site 2</b>										
Opérateur 1	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %
Opérateur 2	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	33/36	91,70 %	36/36	100,00 %
<b>Site 3</b>										
Opérateur 1	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	33/36	91,70 %	33/36	91,70 %	36/36	100,00 %
Opérateur 2	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	36/36	100,00 %	33/36	91,70 %	36/36	100,00 %

#### Reproductibilité dans la journée

	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5	
	Observé	Pourcentage								
<b>Site 1</b>	69/72	95,80 %	72/72	100,00 %	66/72	91,70 %	72/72	100,00 %	69/72	95,80 %
<b>Site 2</b>	72/72	100,00 %	72/72	100,00 %	72/72	100,00 %	69/72	95,80 %	72/72	100,00 %
<b>Site 3</b>	72/72	100,00 %	72/72	100,00 %	69/72	95,80 %	66/72	91,70 %	72/72	100,00 %

#### Précision totale dans le site

	Observé	Prévu	Pourcentage
<b>Site 1</b>	348	360	96,70 %
<b>Site 2</b>	357	360	99,20 %
<b>Site 3</b>	351	360	97,50 %

## SUBSTANCES INTERFÉRENTES

L'étude de vérification des substances interférentes a évalué l'impact des substances susceptibles d'être trouvées dans les échantillons sur la spécificité et la sensibilité analytiques du test FebrIDx<sup>®</sup>. Cette évaluation a été réalisée en évaluant trois répétitions de chaque série d'échantillons comprenant la MxA et la CRP à la concentration C95 (c'est-à-dire faiblement positive) et à des niveaux négatifs dans du sang total, dopé avec des substances interférentes. Les interférences positives et négatives avec les substances potentiellement interférentes ont été évaluées par trois chercheurs indépendants, aveugles à la composition de l'échantillon.

Les substances suivantes ont été évaluées sur le test FebrIDx<sup>®</sup> et se sont avérées ne pas interférer aux concentrations de test indiquées :

Substance d'essai	Concentration
Acétaminophène	15,6 mg/dL
Acide acétylsalicylique	3 mg/dL
Alcool	789 mg/dL
Azithromycine	1,11 mg/dL
Biotine	3 500 ng/mL
Caféine	10 mg/dL
Célecoxib	0,879 mg/dL
Cétirizine HCl	0,435 mg/dL
Bilirubine conjuguée	40 mg/dL
Dextrométhorphe	1,56 ug/dL
Doxycycline	1,8 mg/dL
Furosémide	1,59 mg/dL
HAMA	524,6 ng/mL
Hémoglobine	1 000 mg/dL
Ibuprofène	21,9 mg/dL

Substance d'essai	Concentration
Imipénème	18 mg/dL
Lévofloxacine	3,6 mg/dL
Loratadine	0,5 mg/dL
Nicotine	0,097 mg/dL
Oxymétazoline HCl	0,09 mg/dL
Phényléphrine	0,003 mg/dL
Prednisolone	0,120 mg/dL
Protéine (total)	9 g/dL
Facteur rhumatoïde (RF)	50 IU/mL
Salmétérol	6,03 ug/dL
Tiotropium	4,80 ng/dL
Triglycérides	1 500 mg/dL
Bilirubine non conjuguée	40 mg/dL
Vancomycine	12 mg/dL

## RÉFÉRENCES

- Harris AM, Hicks LA, Oaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164(6):425-34.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on antimicrobial resistance; 2016.
- Clark TW, Brendish NJ, Poole S, et al. Diagnostic accuracy of the FebrIDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *J Infect* 2020;81(4):607-613.
- Karim N, Ashraf MZ, Naeem M, et al. Utility of the FebrIDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Clin Pract* 2020;75(3):e13702.
- Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, et al. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr Res* 2006;60(6):770-4.
- Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2001;56:895-8.
- Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, et al. MxA protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatr* 1996;85:163-7.
- Engelmann I, Dubos F, Lobert P-E, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics* 2015;135:e985-e993.
- Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, et al. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatr Res* 1997;41(5):647-50.
- Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Res J* 2015;2:28245.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):672-7.
- Simon L, Gauthier F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-17.
- Salonen EM, Vaheri A. C-reactive protein in acute viral infections. *J Med Virol* 1981;8(3):161-7.
- Shapiro NI, Self WH, Rosen J, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebrIDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med* 2018;50(5):420-9.
- Self WH, Rosen J, Sharp SC, et al. Diagnostic accuracy of FebrIDx: a rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med* 2017;6(10):94.
- Davidson M. FebrIDx Point-of-Care Testing to Guide Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Tract Infection in UK Primary Care: A Retrospective Outcome Analysis. *J Infect Dis Prev Med* 2017;5(3):1000165.
- The Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition2020>.
- The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 2020 Interim Case Definition, Approved April 5, 2020. Available at: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/coronavirus-disease-2019-2021/>.
- Food and Drug Administration (FDA). Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry and FDA Staff. April 25, 2013:1-47. Available at: <https://www.fda.gov/media/73669/download>.
- Chew KS. What's new in emergencies trauma and shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: more questions than answers. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(2):115-17.
- Lumos Diagnostics internal data, 2020.

**REF** CP0003: FebriDx® 25 Test Kit

**REF** CP0003: 25 kits de test FebriDx®

**REF** CP0008: FebriDx® External Controls

**REF** CP0008: Contrôles externes FebriDx®

**GLOSSARY OF SYMBOLS / GLOSSAIRE DES SYMBOLES**

 <b>Manufacturer / Fabricant</b>	 <b>Contains sufficient for 25 tests / Contient suffisamment d'éléments pour 25 tests</b>	<b>REF</b> <b>Catalog number / Numéro de catalogue</b>
 <b>Caution / Mise en garde</b>	 <b>Consult instructions for use / Consultez le mode d'emploi</b>	<b>LOT</b> <b>Batch code / Code de lot</b>
 <b>Temperature limit / Limite de température</b>	 <b>Do not use if package is damaged / Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé</b>	<b>EC</b> <b>REP</b> <b>Authorized representative in the European Community / Représentant autorisé dans la Communauté européenne</b>
 <b>Do not re-use / Ne pas réutiliser</b>	<b>IVD</b> <b>in vitro diagnostic medical device / Dispositif médical de diagnostic in vitro</b>	<b>CE</b> <b>CE conformity marking / Marquage de conformité CE</b>
 <b>Use-by date / Date limite d'utilisation</b>		
 <b>Contains sufficient for 1 test / Contient suffisamment d'éléments pour 1 test</b>		



**Manufacturer and United States Representative / Fabricant et mandataire pour les Etats-Unis**

**Lumos Diagnostics, Inc.**  
 2724 Loker Avenue West, Carlsbad, CA 92010 USA  
 t: +1.855.LumosDx  
 LumosDiagnostics.com

Lumos Diagnostics is a trade name of Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. is a wholly owned subsidiary of Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics est une marque commerciale de Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. est une filiale en propriété exclusive de Lumos Diagnostics Holdings LTD.

©2023 Rapid Pathogen Screening, Inc. All rights reserved / Tous droits réservés.