

Riepilogo di sicurezza e prestazioni del QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel



Versione 1



Per uso diagnostico in vitro

Per l'uso con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, GERMANIA

R1

Riepilogo di sicurezza e prestazioni

Il presente Riepilogo di sicurezza e prestazioni (Summary of Safety and Performance, SSP) è destinato a fornire al pubblico una sintesi aggiornata degli aspetti principali della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo.

L'SSP non intende sostituire le Istruzioni per l'uso come documento principale per garantire l'uso sicuro del dispositivo, né vuole fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utenti designati.

Le informazioni che seguono sono destinate a utenti professionisti.

Revisione del documento: 01

Data di rilascio: luglio 2025

Numero di riferimento del produttore per l'SSP: HB-3697-SPR

1. Informazioni generali e di identificazione del dispositivo	
1.1 Denominazione/i commerciale/i del dispositivo	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Nome e indirizzo del produttore	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Germania
1.3 Numero di registrazione unico (Single Registration Number, SRN) del produttore	DE-MF-000004949
1.4 Identificativo unico del dispositivo (Unique Device Identification, UDI-DI) di base	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Descrizione/testo della nomenclatura europea dei dispositivi medici (European Medical Device Nomenclature, EMDN)	W0105070505 Meningitis / Encephalitis Infections - Multiplex NA Reagents
1.6 Classe di rischio del dispositivo	Classe C
1.7 Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato relativo al dispositivo ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746	2025
1.8 Rappresentante autorizzato, se applicabile; nome e numero di registrazione unico (Single Registration Number, SRN)	Non applicabile

1.9 Organismo notificato e numero univoco di identificazione (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrasse 2 90431 Nürnberg, GERMANIA 0197
2. Scopo previsto e altre indicazioni	
2.1 Scopo previsto	<p>Il QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è un test diagnostico in vitro qualitativo basato sulla real-time PCR degli acidi nucleici multiplex, concepito per l'uso con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Il QIAstat-Dx ME Panel è in grado di rilevare e identificare simultaneamente molteplici acidi nucleici batterici, virali e lieviti provenienti da campioni di liquido cerebrospinale (Cerebrospinal Fluid, CSF) ottenuti tramite puntura lombare da individui con segni e/o sintomi di meningite e/o encefalite.</p> <p>I seguenti organismi sono identificati e differenziati* utilizzando il QIAstat-Dx ME Panel: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulata), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, Citomegalovirus, Virus dell'herpes simplex 1, Virus dell'herpes simplex 2, Virus dell'herpes umano 6, Enterovirus, Parechovirus umano, Virus della varicella Zoster e <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>*.</p> <p>Il QIAstat-Dx ME Panel è indicato come ausilio nella diagnosi di agenti specifici di meningite e/o encefalite e i risultati devono essere utilizzati insieme ad altri dati clinici, epidemiologici e di laboratorio. I risultati del QIAstat-Dx ME Panel non sono destinati a essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente. Risultati positivi non escludono la coinfestazione con organismi non inclusi nel QIAstat-Dx ME Panel. Non tutti gli agenti dell'infezione del sistema nervoso centrale (Central Nervous System, CNS) vengono rilevati da questo test. L'agente o gli agenti rilevati potrebbero non essere la causa definitiva della malattia. I risultati negativi non escludono un'infezione del CNS.</p>

	<p>Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato all'analisi di campioni raccolti da dispositivi medici del CNS.</p> <p>Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato a essere utilizzato insieme agli standard di ricerca (ad es. la coltura per il recupero degli organismi, la sierotipizzazione e il test di sensibilità antimicrobica).</p> <p>Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato esclusivamente all'uso diagnostico in vitro da parte di professionisti di laboratorio.</p> <p>*<i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> non sono differenziati.</p>
2.2 Indicazioni e popolazione/i target	Il QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è un test real-time PCR per rilevare molteplici acidi nucleici batterici, virali e lieviti provenienti da campioni di liquido cerebrospinale (CSF) ottenuti tramite puntura lombare da individui con segni e/o sintomi di meningite e/o encefalite. Il QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è destinato all'uso diagnostico in vitro.
2.3 Indicazione del fatto che si tratti di un dispositivo di test al point-of-care e/o di un dispositivo diagnostico di accompagnamento	Il dispositivo non è un dispositivo di test al point-of-care. Il dispositivo non è un dispositivo diagnostico di accompagnamento.
2.4 Limitazioni e/o controindicazioni	<ul style="list-style-type: none"> I risultati del QIAstat-Dx ME Panel non sono destinati a essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente. Risultati positivi non escludono la coinfezione con organismi non inclusi nel QIAstat-Dx ME Panel. L'agente o gli agenti rilevati potrebbero non essere la causa definitiva della malattia. Non tutti gli agenti dell'infezione del sistema nervoso centrale vengono rilevati da questo test e la sensibilità nell'uso clinico può essere diversa da quella descritta nel foglio illustrativo. Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato all'analisi di campioni raccolti da dispositivi medici del CNS. Un risultato negativo del QIAstat-Dx ME Panel non esclude la

	<p>natura infettiva della sindrome. I risultati negativi dell'esame possono derivare da diversi fattori e da loro combinazioni, inclusi errori di manipolazione del campione, variazione delle sequenze di acido nucleico target dell'esame, infezione da organismi non inclusi nell'esame, livelli degli organismi inclusi inferiori al limite di sensibilità per l'esame e l'uso di determinati farmaci, terapie o agenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato al test di campioni diversi da quelli descritti in queste Istruzioni per l'uso. Le caratteristiche delle prestazioni del test sono state stabilite solo con il CSF. • Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato a essere utilizzato insieme agli standard di ricerca (ad es. la coltura per il recupero degli organismi, la sierotipizzazione e il test di sensibilità antimicrobica). I risultati del QIAstat-Dx ME Panel devono essere interpretati da un professionista sanitario qualificato nel contesto di tutti i risultati clinici, di laboratorio ed epidemiologici pertinenti. • Il QIAstat-Dx ME Panel è progettato per l'uso esclusivo con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* * In alternativa al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 è possibile utilizzare gli strumenti DiagCORE Analyzer che eseguono il software QIAstat-Dx versione 1.4 o 1.5. • Il QIAstat-Dx ME Panel è un esame qualitativo e non fornisce un valore quantitativo degli organismi rilevati. • Gli acidi nucleici di parassiti, virus e batteri possono persistere <i>in vivo</i>, anche se l'organismo non è vivo o infettivo. Il rilevamento di un marcitore target non implica che l'organismo corrispondente sia l'agente eziologico dell'infezione o dei sintomi clinici. • Il rilevamento di acidi nucleici batterici, virali e fungini dipende dalla raccolta, manipolazione, trasporto, conservazione e caricamento corretti del campione nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Uno qualsiasi dei suddetti processi non eseguito correttamente può causare risultati errati, inclusi falsi positivi o falsi negativi. • La sensibilità e la specificità dell'esame, per i determinati
--	--

	<p>organismi e per tutti gli organismi combinati, sono parametri di prestazione intrinseci di un dato esame e non variano a seconda della prevalenza. Al contrario, sia i valori predittivi negativi sia quelli positivi di un risultato di test dipendono dalla prevalenza di malattia/organismo. Si noti che una maggiore prevalenza favorisce il valore predittivo positivo del risultato di un test, mentre una prevalenza inferiore favorisce il valore predittivo negativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La contaminazione accidentale del campione di CSF con <i>Propionibacterium acnes</i>, un comune organismo della flora cutanea, può generare un segnale inatteso (basso positivo) per il target <i>Mycoplasma pneumoniae</i> nel QIAstat-Dx ME Panel. La manipolazione standard dei campioni di CSF dovrebbe prevenire questa potenziale contaminazione. • I risultati ottenuti durante lo studio sulle coinfezioni nella verifica analitica mostrano una potenziale inibizione del rilevamento di HSV1 quando <i>S. pneumoniae</i> è presente nello stesso campione. Poiché questo effetto è stato osservato anche con basse concentrazioni di <i>S. pneumoniae</i>, i risultati negativi per HSV1 in campioni positivi a <i>S. pneumoniae</i> devono essere interpretati con cautela. L'effetto opposto (inibizione di <i>S. pneumoniae</i> quando HSV1 è presente nello stesso campione) non è stato osservato alla massima concentrazione testata di HSV1 ($1,00E+05$ TCID₅₀/mL). • A causa della natura sensibile del rilevamento dell'agente patogeno da parte del QIAstat-Dx ME Panel e per prevenire la contaminazione del campione, è fondamentale seguire le pratiche microbiologiche standard di laboratorio. Il personale di laboratorio clinico potrebbe essere la fonte di agenti patogeni (ad es. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, ecc.) rilevabili dal QIAstat-Dx ME Panel. • Durante il prelievo, il trasporto o l'analisi, potrebbe verificarsi contaminazione del campione. Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione con conseguenti risultati falsi positivi, si raccomanda di attenersi alle buone prassi per le procedure di manipolazione e analisi dei campioni. Ulteriori precauzioni possono includere DPI extra, ad es. mascherina, specialmente
--	--

	<p>quando si manifestano segni o sintomi di infezione respiratoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verranno rilevati solo i ceppi di <i>E. coli</i> che possiedono l'antigene capsulare K1. Tutti gli altri ceppi/sierotipi di <i>E. coli</i> non verranno rilevati. • Verranno rilevati solo i ceppi di <i>N. meningitidis</i> incapsulati. I ceppi non capsulati di <i>N. meningitidis</i> non verranno rilevati.
3. Descrizione del dispositivo 3.1 Descrizione del dispositivo, comprese le condizioni di utilizzo	<p>a) Descrizione generale del dispositivo, inclusi lo scopo previsto e gli utenti previsti</p> <p>La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge è un dispositivo in plastica monouso che consente di eseguire esami molecolari completamente automatizzati per il rilevamento e l'identificazione degli acidi nucleici di più agenti, direttamente da campioni di CSF. Le caratteristiche principali della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge comprendono la compatibilità con un tipo di campione liquido, il contenimento ermetico dei reagenti precaricati necessari per l'analisi e funzionamento realmente "walk away". Tutte le fasi di preparazione del campione e di analisi dell'esame vengono eseguite all'interno della cartuccia.</p> <p>Tutti i reagenti necessari per l'esecuzione completa di un test sono precaricati e isolati nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. L'utente non ha bisogno di venire a contatto e/o manipolare i reagenti. Durante il test, i reagenti vengono gestiti all'interno della cartuccia nel modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 mediante sistema microfluidico ad azionamento pneumatico e senza contatto diretto con gli attuatori. Il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 alloggiano filtri per l'aria sia in entrata sia in uscita, per una ulteriore salvaguardia dell'ambiente. Dopo il test, la cartuccia rimane sempre ermeticamente chiusa, consentendo uno smaltimento ancora più sicuro.</p> <p>All'interno della cartuccia, vengono eseguiti automaticamente più passaggi in sequenza utilizzando la pressione pneumatica per trasferire campioni e fluidi attraverso la camera di trasferimento verso le destinazioni previste.</p>

	<p>Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato all'uso con il CSF. Tutti i campioni devono essere trattati come potenzialmente pericolosi. Il campione di CSF deve essere raccolto tramite puntura lombare e non deve essere centrifugato o diluito. I campioni di CSF devono essere raccolti e maneggiati in base alle procedure consigliate.</p> <p>Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato esclusivamente all'uso diagnostico in vitro da parte di professionisti di laboratorio.</p> <p>b) Descrizione del principio del metodo di esame o dei principi di funzionamento dello strumento</p> <p>Dopo l'introduzione nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o nel QIAstat-Dx Analyzer 2.0 della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge contenente il campione, le successive fasi dell'esame si svolgono automaticamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risospensione del controllo interno; • Lisi cellulare con mezzi meccanici e chimici; • Purificazione dell'acido nucleico mediante membrana; • Miscelazione dell'acido nucleico purificato con reagenti di miscela master liofilizzati; • Trasferimento di aliquote definite della miscela eluito/miscela master in diverse camere di reazione; • Esecuzione di test real-time RT-PCR multiplex all'interno di ciascuna camera di reazione. <p>Nota: un aumento della fluorescenza, che indica il rilevamento dell'analita target, viene rilevato direttamente all'interno di ciascuna camera di reazione.</p>
3.2 Nel caso in cui il dispositivo sia un kit, descrizione dei componenti (compreso lo stato normativo degli stessi, per esempio dispositivi medico-diagnostici in vitro, dispositivi medici ed eventuali UDI-DI di base)	<p>Il contenuto del kit è il seguente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 cartucce confezionate singolarmente contenenti tutti i reagenti necessari per la preparazione del campione e real-time PCR (RT-PCR) multiplex più il controllo interno • 6 pipette di trasferimento confezionate singolarmente per dispensare il campione liquido nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

	<p>Il contenuto del kit non è venduto separatamente.</p> <p>QIAstat-Dx ME Panel soddisfa la definizione di dispositivo diagnostico in vitro (Articolo 2(2) dell'IVDR), poiché è destinato al rilevamento e all'identificazione di agenti patogeni associati a meningite/encefalite e quindi fornisce informazioni sullo stato fisiologico.</p> <p>Classe di rischio C (Allegato VIII Norma 3 (c))</p>												
3.3 Riferimento alle eventuali generazioni o varianti precedenti e descrizione delle differenze	<p>Le differenze tra il dispositivo soggetto, QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) e la versione precedente, QIAstat-Dx ME Panel (IVDD), sono elencate nella tabella seguente.</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (n. cat. 691612)</th><th>QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (n. cat. 691611)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Conservazione e manipolazione dei campioni</td><td> <p>Se non è possibile effettuare test immediati, le condizioni di conservazione consigliate per il CSF sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15–25 °C) fino a 24 ore • Refrigerato (2–8 °C) fino a 7 giorni </td><td> <p>La condizione di conservazione consigliata per il CSF è a temperatura ambiente (15–25 °C) per un massimo di 12 ore.</p> </td></tr> <tr> <td>Differenziazione del target</td><td> <p>Il pannello rileva e segnala il citomegalovirus (CMV).</p> </td><td> <p>Il pannello non segnala il citomegalovirus (CMV).</p> </td></tr> <tr> <td>Inclusività</td><td> <p>L'inclusività di alcuni target è stata</p> </td><td> <p>L'inclusività di alcuni target è stata</p> </td></tr> </tbody> </table>		QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (n. cat. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (n. cat. 691611)	Conservazione e manipolazione dei campioni	<p>Se non è possibile effettuare test immediati, le condizioni di conservazione consigliate per il CSF sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15–25 °C) fino a 24 ore • Refrigerato (2–8 °C) fino a 7 giorni 	<p>La condizione di conservazione consigliata per il CSF è a temperatura ambiente (15–25 °C) per un massimo di 12 ore.</p>	Differenziazione del target	<p>Il pannello rileva e segnala il citomegalovirus (CMV).</p>	<p>Il pannello non segnala il citomegalovirus (CMV).</p>	Inclusività	<p>L'inclusività di alcuni target è stata</p>	<p>L'inclusività di alcuni target è stata</p>
	QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (n. cat. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (n. cat. 691611)											
Conservazione e manipolazione dei campioni	<p>Se non è possibile effettuare test immediati, le condizioni di conservazione consigliate per il CSF sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15–25 °C) fino a 24 ore • Refrigerato (2–8 °C) fino a 7 giorni 	<p>La condizione di conservazione consigliata per il CSF è a temperatura ambiente (15–25 °C) per un massimo di 12 ore.</p>											
Differenziazione del target	<p>Il pannello rileva e segnala il citomegalovirus (CMV).</p>	<p>Il pannello non segnala il citomegalovirus (CMV).</p>											
Inclusività	<p>L'inclusività di alcuni target è stata</p>	<p>L'inclusività di alcuni target è stata</p>											

		migliorata per coprire una gamma più ampia di variabilità genetica. Tutti i ceppi testati sono stati rilevati.	limitata a causa del numero ridotto di ceppi coperti. Cinque ceppi sono stati riportati come non rilevati.
3.4 Descrizione degli accessori destinati all'uso in combinazione con il dispositivo	Non applicabile.		
3.5 Descrizione di eventuali altri dispositivi e prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo	<p>Il QIAstat-Dx ME Panel è progettato per l'uso con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0.</p> <p>Si noti che le Istruzioni per l'uso del kit QIAGEN e il file di definizione esame (Assay Definition File, ADF) per il QIAstat-Dx ME Panel sono disponibili sul sito www.qiagen.com.</p>		
4. Riferimento a eventuali CS e norme armonizzate applicate			
4 Specifiche comuni (Common Specification, CS) e norme armonizzate applicate	<p>Norme armonizzate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 - Dispositivi medici - Sistemi di gestione della qualità - Requisiti per scopi regolamentari (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 - Dispositivi medici - Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici • EN ISO 15223-1:2021 - Dispositivi medici - Simboli da utilizzare nelle etichette del dispositivo medico, nell'etichettatura e nelle informazioni che devono essere fornite - Parte 1: Requisiti generali • EN ISO 20916:2024 - Dispositivi medico-diagnostici in vitro - Studi di prestazione clinica che utilizzano campioni provenienti da soggetti umani - Buone pratiche di studio (ISO 20916:2019) <p>Non esistono specifiche comuni stabilite dalla Commissione Europea applicabili al QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.</p>		
5. Rischi e avvertenze			
5.1 Rischi residui ed effetti indesiderati	I rischi sono stati mitigati il più possibile e ritenuti accettabili, l'uso del dispositivo è considerato sicuro. Non ci sono effetti indesiderati.		

<p>5.2 Avvertenze e precauzioni</p>	<p>Tenere presente che potrebbe essere richiesto di consultare le norme locali per la segnalazione al produttore e all'autorità di regolamentazione del Paese dell'utente e/o del paziente di gravi incidenti verificatisi in relazione al dispositivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato all'uso diagnostico in vitro. • Il QIAstat-Dx ME Panel deve essere utilizzato da professionisti di laboratorio formati nell'uso del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0. <p>Informazioni sulla sicurezza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quando si utilizzano sostanze chimiche, indossare sempre un camice da laboratorio adeguato, guanti monouso e occhiali di protezione. Per maggiori informazioni, consultare le corrispondenti schede tecniche di sicurezza (Safety Data Sheet, SDS). Le schede SDS, nel pratico e compatto formato PDF, sono disponibili online all'indirizzo www.qiagen.com/safety. Qui è possibile trovare, visualizzare e stampare la scheda SDS per ciascun kit QIAGEN e i relativi componenti. • Osservare le procedure standard di laboratorio per mantenere l'area di lavoro pulita e priva di contaminazioni. Le linee guida sono delineate in pubblicazioni come <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> dello European Center for Disease Control and Prevention. (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-and-laboratory-networks/erlinet-biosafety). • I campioni dei pazienti e i campioni analitici sono potenzialmente infettivi. Seguire le procedure di sicurezza della propria struttura per la manipolazione dei campioni biologici. Smaltire i campioni e i materiali di scarto dell'esame nel rispetto delle procedure di sicurezza locali. • Indossare sempre dispositivi di protezione personale adeguati e seguire le procedure di sicurezza della propria struttura per la manipolazione dei campioni biologici.
--	---

- Maneggiare tutti i campioni, le cartucce e le pipette di trasferimento come potenziali mezzi di trasmissione di agenti infettivi.
- Maneggiare tutti i campioni, le cartucce e le pipette di trasferimento come potenziali mezzi di trasmissione di agenti infettivi. Osservare sempre le precauzioni di sicurezza indicate nelle linee guida pertinenti, quale Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline (M29)*, o altri documenti appropriati forniti dalle autorità locali.
 - La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge è un dispositivo chiuso monouso che contiene tutti i reagenti necessari per la preparazione del campione e la real-time RT-PCR multiplex all'interno del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e del QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Non utilizzare una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge che abbia superato la data di scadenza, che risulti danneggiata o che perda liquido.
 - Smaltire i campioni, le cartucce usate o danneggiate e le pipette di trasferimento in conformità con tutte le normative e le leggi nazionali, regionali e locali in materia di salute e sicurezza.

Informazioni in caso di emergenza

CHEMTREC

Al di fuori di USA e Canada +1 703-527-3887

Le seguenti frasi precauzionali e di rischio sono valide per i componenti del QIAstat-Dx ME Panel.



Contiene: etanolo; guanidina cloridrato; tiocianato di guanidina; isopropanolo; proteinasi K; t-ottilfenossipolietossietanolo. Pericolosità Liquido e vapore altamente infiammabile. Nocivo se ingerito o

inalato. Può essere nocivo in caso di contatto con la pelle. Provoca gravi ustioni alla pelle e lesioni oculari. Se inalato, può causare sintomi di asma e allergia o difficoltà respiratorie. Può provocare sonnolenza o vertigini. Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. A contatto con acidi libera gas molto tossico. Corrosivo per le vie aeree. Conservare lontano da fonti di calore/scintille/fiamme libere/superfici molto calde. Non fumare. Evitare di respirare le polveri/i fumi/i gas/il prodotto nebulizzato/i vapori/gli aerosol. Indossare guanti/abbigliamento protettivo/protezione per gli occhi/la faccia. Indossare una protezione per la respirazione. IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare con cautela con acqua per vari minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare. IN CASO DI esposizione o di possibile esposizione: Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Sciacquare la bocca. NON indurre il vomito. Portare la persona all'aria fresca e tenerla in una posizione che la lasci respirare facilmente. Lavare gli indumenti contaminati prima di riutilizzarli. Conservare in luogo ben ventilato. Tenere il recipiente ben chiuso. Smaltire il prodotto/contenitore in un impianto approvato, in conformità alle normative locali, regionali, nazionali e internazionali.

Precauzioni di laboratorio

Per evitare la possibile contaminazione del campione e dell'area di lavoro, si devono usare le procedure standard di sicurezza e pulizia del laboratorio, comprese le seguenti precauzioni:

- I campioni devono essere trattati in una cabina di biosicurezza o in una superficie pulita simile che garantisca la protezione dell'utente. Se non si utilizza una cabina di biosicurezza, durante la preparazione dei campioni si deve utilizzare una cappa a filtrazione (ad esempio, AirClean PCR workstation), uno schermo per gli spruzzi (ad es. Bel-Art Scienceware Splash Shields), o uno schermo facciale.
- Una cabina di biosicurezza utilizzata per l'esecuzione di test sui patogeni (ad es. la coltura) non deve essere usata per la preparazione dei campioni o il caricamento delle

	<p>cartucce.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prima di processare i campioni, pulire accuratamente l'area di lavoro usando un detergente adatto come la candeggina al 10% appena preparata o un disinfettante simile. Per evitare l'accumulo di residui e potenziali danni al campione o interferenze da parte dei disinfettanti, pulire le superfici disinfeziate con acqua. • I campioni e le cartucce devono essere maneggiati uno alla volta. • Usare guanti puliti per rimuovere i materiali dai sacchi di imballaggio alla rinfusa e richiudere i sacchi di imballaggio alla rinfusa quando non vengono utilizzati. • Cambiare i guanti e pulire l'area di lavoro tra ogni campione. • Gettare le cartucce usate in un contenitore appropriato per il rischio biologico immediatamente dopo il completamento della corsa. • Evitare un'eccessiva manipolazione delle cartucce dopo i test. • Evitare di danneggiare la cartuccia (fare riferimento alle Informazioni sulla sicurezza per la gestione delle cartucce danneggiate). • Usare guanti puliti per rimuovere i materiali dalle scatole di imballaggio alla rinfusa, e chiudere gli imballaggi alla rinfusa quando non vengono utilizzati. <p>A causa della natura sensibile del rilevamento dell'agente patogeno da parte del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel e per prevenire la contaminazione del campione, è fondamentale seguire le pratiche microbiologiche standard di laboratorio. Il personale di laboratorio clinico potrebbe essere la fonte di agenti patogeni (ad es. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, HSV-1, ecc.) rilevabili dal QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. Durante il prelievo, il trasporto o l'analisi, potrebbe verificarsi contaminazione del campione. Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione con conseguenti risultati falsi positivi, si raccomanda di attenersi alle buone prassi per le procedure di manipolazione e analisi dei campioni. Ulteriori precauzioni</p>
--	--

	<p>possono includere DPI extra, ad es. mascherina, specialmente quando si manifestano segni o sintomi di infezione respiratoria o vescicole da Herpes labiale attivo.</p> <p>Precauzioni relative alle segnalazioni sulla salute pubblica</p> <p>Le autorità sanitarie statali e locali hanno pubblicato linee guida per la notifica delle malattie segnalabili nelle loro giurisdizioni, (ad es. in seguito alla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 170/1 del 6 luglio 2018, l'elenco include la malattia da <i>listeriosi</i>, nonché malattie invasive causate da <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i>) per determinare le misure necessarie per la verifica dei risultati al fine di identificare e rintracciare i focolai e per le indagini epidemiologiche. I laboratori sono responsabili di seguire le normative del proprio Stato o locali per la consegna di materiale clinico o di isolati su campioni positivi ai laboratori di sanità pubblica dello Stato di riferimento.</p>
5.3 Altri aspetti rilevanti della sicurezza, compreso un riepilogo di eventuali azioni correttive per la sicurezza sul campo (Field Safety Corrective Action, FSCA, FSN incluso), se applicabile	Non applicabile.
6. Riepilogo della valutazione delle prestazioni e del follow-up delle prestazioni post-vendita (Post-Market Performance Follow-up, PMPF)	
6.1 Riepilogo della validità scientifica del dispositivo	<p>Le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC), che si manifestano sotto forma di meningite o encefalite, sono condizioni mediche critiche con potenziali esiti gravi. La meningite comporta un'infiammazione delle meningi che circondano il cervello e il midollo spinale, mentre l'encefalite è caratterizzata da un'infiammazione del parenchima cerebrale, spesso accompagnata da alterazioni dello stato mentale e altri sintomi neurologici.</p> <p>La meningite infettiva presenta tassi elevati di mortalità e complicanze a lungo termine, tra cui deficit neurologici e compromissione cognitiva. Sebbene possano verificarsi meningiti</p>

parassitarie o non infettive, le cause più comuni della meningite sono batteri, virus e funghi. *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *S. agalactiae* rappresentano le principali eziologie batteriche. Nei neonati si osservano frequentemente anche *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* ed *E. coli*. La meningite virale ha un quadro clinico simile alla meningite batterica, con sintomi comuni quali febbre, rigidità nucale, cefalea, fotofobia e alterazione dello stato mentale. Tuttavia, la meningite virale presenta una mortalità significativamente inferiore rispetto ad altri tipi di meningite, senza sequele nei pazienti immunocompetenti, e il trattamento consiste per lo più in misure di supporto. Le cause più comuni di meningite virale sono gli enterovirus, l'HSV-1, l'HSV-2 e il VZV, sebbene altre possibili origini virali includano il virus della parotite, il virus del Nilo occidentale, il CMV e l'HIV. La principale causa sottostante della meningite fungina è il *Cryptococcus*, seguito da *Coccidioides*, *Histoplasma* e *Candida*. *C. neoformans*. Le infezioni del CNS colpiscono perlopiù soggetti immunocompromessi, mentre l'infezione da *C. gattii* può manifestarsi anche in individui apparentemente immunocompetenti. La meningite può essere classificata come acuta (<5 giorni), subacuta (5-30 giorni) o cronica (>30 giorni). La meningite batterica ha spesso un esordio acuto con insorgenza rapida dei sintomi, in tal caso è essenziale un intervento medico tempestivo. La meningite subacuta o cronica è in genere causata da virus, funghi o micobatteri.

Per quanto riguarda l'encefalite, i virus rappresentano la causa più comune, sebbene la condizione possa anche essere associata a meningite batterica o fungina con caratteristiche encefalitiche secondarie, oppure a cause non infettive (ad es. malattie autoimmuni, encefaliti di origine sconosciuta). Tra gli oltre 40 virus associati all'encefalite, l'HSV (HSV-1 e HSV-2), il VZV, l'enterovirus e l'encefalite da zecche sono le cause più comuni. Altri herpesvirus che possono essere responsabili dell'encefalite includono HHV-6, CMV, EBV e, più raramente, HHV-7 o HHV-8. Tra gli agenti patogeni poco comuni che possono causare encefalite figurano alcuni funghi (ad es. *C. neoformans*, *Candida* spp.) e parassiti (ad es. *Plasmodium* spp.).

A causa dell'elevata mortalità di alcuni tipi di meningite ed encefalite, è importante avviare il trattamento e contemporaneamente

eseguire le indagini diagnostiche. Distinguere tra eziologie batteriche, virali o di altra natura è essenziale per garantire l'adeguamento del trattamento ed evitare l'uso non necessario di antibiotici. La diagnosi clinica deve basarsi sull'anamnesi del paziente (ad es. durata dei sintomi, viaggi effettuati e paese di origine) e su una valutazione adeguata delle indagini diagnostiche, in base alla probabile causa sottostante.

Il prelievo di liquido cerebrospinale (CSF) tramite puntura lombare svolge un ruolo centrale nella diagnosi della meningite e può essere utilizzato per valutare parametri fisici, citologici, biochimici, microbiologici e immunologici. Le caratteristiche di base del CSF, quali aspetto, pressione di apertura, conta dei globuli bianchi e livelli di proteine e glucosio, forniscono informazioni utili per stabilire se la meningite del paziente sia di origine batterica, virale o fungina. È possibile determinare un'eziologia più precisa con una coltura del CSF, mediante colorazione di Gram (per i batteri), test antigenici o strumenti molecolari, oltre a test più specifici (ad es. colorazione con inchiostro di china, test per anticorpi anti-B. burgdorferi). Gli strumenti molecolari che rilevano il materiale genetico dei patogeni, come la PCR, si sono dimostrati rapidi, economici ed efficaci nell'identificare le diverse cause di meningite infettiva, come batteri, virus o funghi. La PCR su CSF è la scelta migliore per alcuni virus come HSV-2, enterovirus, HPeV, VZV e CMV, mentre la sierologia del CSF è l'opzione preferita per altri (ad es. virus del Nilo occidentale, virus dell'encefalite di La Crosse e virus della parotite). Come per la meningite, anche per l'encefalite la valutazione molecolare dei campioni di CSF è uno strumento centrale nella diagnosi eziologica. L'analisi PCR per il rilevamento di HSV, VZV ed enterovirus è obbligatoria e possono essere necessari ulteriori studi virologici, in base al contesto epidemico, all'area geografica, alla stagione e alle caratteristiche del paziente (ad es. immunosoppressione). Nei pazienti immunocompromessi può essere osservata una pleiocitosi del CSF minima, rendendo particolarmente importanti altri metodi diagnostici, inclusa la PCR. I test sindromici (ossia i test per più patogeni contemporaneamente) sono resi possibili dall'introduzione dei pannelli PCR multiplex, che sono stati commercializzati e possono rilevare le principali cause di

	<p>infezioni del CNS. Il QIAstat-Dx ME Panel, il dispositivo a cui si riferisce questo rapporto, è in grado di rilevare 16 patogeni: 7 virus (CMV, HSV [HSV-1 e HSV-2], HHV-6, enterovirus, HPeV e VZV), 8 batteri (<i>E. coli</i> K1, <i>H. influenzae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>) e 1 fungo (<i>C. neoformans/gattii</i>). Tutti questi patogeni sono ampiamente riconosciuti come agenti causali delle infezioni del CNS e rappresentano alcune delle cause più comuni di meningite ed encefalite.</p> <p>In conclusione, l'encefalite e la meningite infettiva sono condizioni gravi che richiedono spesso l'identificazione della causa sottostante per garantire che al paziente venga somministrato il trattamento adeguato. Il QIAstat-Dx ME Panel è in grado di rilevare 16 agenti patogeni, ciascuno dei quali può causare lo sviluppo di meningite o encefalite.</p>
6.2 Riepilogo dei dati sulle prestazioni del dispositivo equivalente, se applicabile	Non applicabile
6.3 Riepilogo dei dati sulle prestazioni degli studi condotti sul dispositivo prima della marcatura CE	Vedere l'Appendice 01 (Prestazioni analitiche) e l'Appendice 02 (Prestazioni cliniche), estratte dalle Istruzioni per l'uso.
6.4 Riepilogo dei dati sulle prestazioni provenienti da altre fonti, se applicabile	Non applicabile
6.5 Riepilogo generale delle prestazioni e della sicurezza	<p>Le prestazioni complessive e la sicurezza di QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) si basano su:</p> <p>Validità scientifica</p> <p>La valutazione della validità scientifica, basata su una revisione sistematica della letteratura, sulla valutazione dei dati disponibili, reperiti o nuovi rilevanti per il QIAstat-Dx ME Panel e per il suo scopo previsto, ha dimostrato la validità scientifica del QIAstat-Dx ME Panel per l'uso previsto.</p>

	<p>Prestazioni analitiche</p> <p>La valutazione di questi studi ha dimostrato che le prestazioni analitiche del QIAstat-Dx ME Panel sono adeguate per l'uso previsto.</p> <p>Prestazioni cliniche</p> <p>Le prestazioni cliniche sono state dimostrate sulla base di uno studio con indicatori di prestazione clinica [Concordanza percentuale di positività (Positive Percent Agreement, PPA), Concordanza percentuale di negatività (Negative Percent Agreement, NPA)]. È stata condotta una valutazione della letteratura per individuare pubblicazioni che valutassero le prestazioni cliniche del dispositivo, che hanno confermato le prestazioni accettabili del QIAstat-Dx ME Panel per l'uso previsto rispetto allo stato dell'arte in ambito medico.</p> <p>La valutazione della validità scientifica, delle prestazioni analitiche e delle prestazioni cliniche consente di stabilire l'evidenza clinica di QIAstat-Dx ME Panel.</p> <p>La valutazione del rapporto beneficio-rischio, basata sulla revisione sistematica della letteratura e delle banche dati, sulle attività di valutazione del rischio (valutazione del rischio medico, valutazione del rischio del prodotto e del processo di produzione), sulle attività di vigilanza condotte e sull'esperienza acquisita nell'ambito della diagnostica di routine, ha supportato un rapporto beneficio-rischio favorevole per il QIAstat-Dx ME Panel.</p>
6.6 Follow-up delle prestazioni post-vendita in corso o pianificato	Sulla base delle prove raccolte, è stato concluso che QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è sicuro ed efficace per l'uso previsto e non sussistono rischi residui inaccettabili. Tuttavia, verrà eseguito un ulteriore studio sulla durata di conservazione per verificare il limite superiore (25 ± 2 °C) dell'indicazione di conservazione a temperatura ambiente prevista (15–25 °C) e per sostenere l'attuale indicazione di durata di conservazione di 9 mesi.

7. Riferibilità metrologica di valori assegnati	
7.1 Spiegazione dell'unità di misura, se applicabile	Non applicabile.
7.2 Identificazione dei materiali di riferimento applicati e/o delle procedure di misurazione di riferimento di ordine superiore utilizzate dal produttore per la calibrazione del dispositivo	Non applicabile.
8. Profilo e formazione utente consigliati	
8.1 Profilo e formazione utente consigliati	<p>Il QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è un test diagnostico <i>in vitro</i> qualitativo basato sulla real-time PCR degli acidi nucleici multiplex, concepito per l'uso con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Il QIAstat-Dx ME Panel è in grado di rilevare e identificare simultaneamente molteplici acidi nucleici batterici, virali e lieviti provenienti da campioni di liquido cerebrospinale (Cerebrospinal Fluid, CSF) ottenuti tramite puntura lombare da individui con segni e/o sintomi di meningite e/o encefalite.</p> <p>Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato esclusivamente all'uso diagnostico <i>in vitro</i> da parte di professionisti di laboratorio.</p>

Cronologia delle revisioni

Numero di revisione dell'SSP	Data di rilascio	Descrizione delle modifiche	Revisione convalidata dall'Organismo Notificato
01	Luglio 2025	Prima revisione	<input type="checkbox"/> Sì Lingua di convalida: Inglese <input checked="" type="checkbox"/> No (applicabile solo per la classe C (IVDR, articolo 48(7)) per la quale l'SSP non è ancora stato validato dall'Organismo Notificato)

Appendice

Appendice 1: Prestazioni analitiche

Le prestazioni analitiche riportate di seguito sono state dimostrate utilizzando QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utilizza lo stesso modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0, pertanto le prestazioni non sono condizionate dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Limite di sensibilità

Il limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) è definito come la concentrazione più bassa alla quale $\geq 95\%$ dei campioni testati genera un riscontro positivo.

Il LoD per ciascun agente patogeno del QIAstat-Dx ME Panel è stato valutato analizzando diluizioni di campioni analitici preparati da stock ottenuti da fornitori commerciali (ZeptoMetrix® e ATCC®).

La concentrazione LoD è stata determinata per un totale di 40 ceppi patogeni. Il LoD del QIAstat-Dx ME Panel è stato determinato per ogni analita utilizzando ceppi selezionati rappresentativi dei singoli agenti patogeni che è possibile rilevare con il QIAstat-Dx ME Panel. Tutte le diluizioni dei campioni sono state preparate utilizzando CSF artificiale. Per confermare la concentrazione LoD stabilità, il tasso di rilevamento richiesto di tutti i replicati era $\geq 95\%$. Sono stati condotti ulteriori test sui campioni preparati utilizzando CSF clinico negativo per valutare l'equivalenza.

Sono stati utilizzati almeno 4 diversi lotti di cartucce e almeno 3 diversi QIAstat-Dx Analyzer per la determinazione del LoD per ogni patogeno.

Nella Tabella 1 sono mostrati i singoli valori LoD per ciascun target del QIAstat-Dx ME Panel.

Tabella 1. Risultati del limite di sensibilità

Patogeno	Ceppo	Fornitore	Concentrazione LoD*	Unità	Tasso di rilevamento
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /mL	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /mL	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /mL	30/30
HSV2	HSV-2. (Ceppo: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /mL	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/mL	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/mL	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (cap)	ATCC	3,16E+02	CFU/mL	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/mL	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/mL	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Ceppo Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/mL	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/mL	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/mL	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/mL	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppo B	ATCC	3,38E+03	CFU/mL	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/mL	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/mL	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Sierotipo M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/mL	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/mL	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/mL	31/31

Patogeno	Ceppo	Fornitore	Concentrazione LoD*	Unità	Tasso di rilevamento
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/mL	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /mL	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /mL	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /mL	31/31
Enterovirus A	A6, specie A. Ceppo Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /mL	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /mL	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, specie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /mL	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /mL	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Ceppo DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /mL	30/30
Enterovirus D	EV 70, specie D, ceppo J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /mL	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Ceppo US/MO/ 14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /mL	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Ceppo: GS) Lisato	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/mL	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Ceppo: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/mL	30/30
HPeV	Sierotipo 1. Ceppo Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /mL	31/31
HPeV	Sierotipo 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /mL	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/mL	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /mL	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo D ceppo WM629, tipo VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/mL	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/mL	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/mL	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/mL	29/29

*Viene segnalato il LoD più alto.

** Il LoD più elevato è stato ottenuto nel CSF artificiale.

Inclusività (reattività analitica)

Lo studio di inclusività (reattività analitica) ha ampliato l'elenco dei ceppi patogeni testati durante lo studio sul limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) del QIAstat-Dx ME Panel, per confermare la reattività del sistema di rilevamento in presenza di diversi ceppi degli stessi organismi, a una concentrazione vicina o superiore al rispettivo Limite di sensibilità.

Nello studio sono stati inclusi una varietà di ceppi clinicamente rilevanti di ciascun organismo target del QIAstat-Dx ME Panel (ceppi di inclusività) che rappresentano sottotipi, ceppi e sierotipi di organismi con diversità temporale e geografica di ciascun analita. La reattività analitica (inclusività) è stata eseguita in due fasi:

- Test in vitro: sono stati esaminati campioni analitici di ogni target incluso nel QIAstat-Dx ME Panel per valutare la reattività dell'esame. Nello studio è stato incluso un prelievo di 187 campioni rappresentativi di ceppi, sottotipi, sierotipi e genotipi rilevanti per i diversi organismi (ad es. una gamma di diversi ceppi di meningite/encefalite isolati da tutto il mondo e in anni differenti) (Tabella 2). Tutti i ceppi di inclusività analizzati nell'ambito dello studio sono stati rilevati dal pannello.
- Analisi in silico: per effettuare previsioni di reattività dell'esame di tutte le sequenze oligonucleotidiche primer-sonda incluse nel pannello rispetto ai database di sequenze disponibili pubblicamente, al fine di rilevare eventuali reazioni crociate o rilevamenti inattesi di qualsiasi set di primer, è stata eseguita l'analisi in silico. Inoltre, i ceppi non disponibili per i test in vitro sono stati inclusi nell'analisi in silico per confermare l'inclusività prevista dei diversi ceppi degli stessi organismi (Tabella 3). L'analisi in silico ha confermato l'inclusività (nessun pattern critico che causa un impatto negativo) per tutti i ceppi esistenti dei target del QIAstat-Dx ME Panel, inclusi tutti i sottotipi rilevanti definiti dall'organismo on-panel.

In base all'analisi in vitro e in silico, i primer e le sonde del QIAstat-Dx ME Panel sono inclusivi per i ceppi clinicamente prevalenti e rilevanti di ciascun agente patogeno. Tutti i ceppi di inclusività analizzati nell'ambito dello studio sono stati rilevati dal pannello. L'inclusività è stata confermata dall'analisi in silico (nessun pattern critico che causa un impatto negativo) per tutti i ceppi esistenti dei target del QIAstat-Dx ME Panel.

Tabella 2. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD.

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Sierotipo O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9.007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo H61; O45:K1:H10	NCTC	9.045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	0.1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (cap)	ATCC	10211	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Non tipizzabile [ceppo Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Non tipizzabile [ceppo 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo a [ceppo AMC 36-A-3]	ATCC	9.006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo d [ceppo AMC 36-A-6]	ATCC	9.008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo f [ceppo GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo c [ceppo C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceppo Rab	ATCC	31512	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Ceppo Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7.644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Sierotipo 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2a. Ceppo 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sierotipo 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x

Riepilogo di sicurezza e prestazioni del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 07/2025

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sierotipo 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Sierotipo 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	79 Eur. Sierogruppo B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierogruppo C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	sequenza con variante del gene <i>ctrA</i>	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierogruppo A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppo B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Sierotipo III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Sierotipo V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sierotipo III. Tipizzazione ceppi D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Sierotipo IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tipizzazione ceppi H36B - tipo Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Gruppo B di Lancefield Tipo III	CCUG	29782	0,3x

Riepilogo di sicurezza e prestazioni del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 07/2025

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tipo 1c	ATCC	27591	0,1x
Streptococcus pneumoniae	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
Streptococcus pneumoniae	Sierotipo 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Tipo 3. Ceppo [CIP 104225]	ATCC	6.303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 19A. Hungary 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 11A. Tipo 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Sierotipo 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
Streptococcus pyogenes	Z472; Sierotipo M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
Streptococcus pyogenes	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 -Tipo 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 23	ATCC	8.133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Sierotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo A di Lancefield / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 12. Tipizzazione ceppi T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (tipo 6 lucido)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Sierotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
Mycoplasma pneumoniae	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
Mycoplasma pneumoniae	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ceppo FH dell'agente di Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Enterovirus	A6, specie A. Ceppo Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A16	ZepToMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 - Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Specie A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Specie A, sierotipo EV-A71 (2003 Isolato)	ZepToMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Ceppo H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 - 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Coxsackievirus A9, specie B	ZepToMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZepToMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Specie B, Echovirus 6	ZepToMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Specie B, sierotipo CV-B1, ceppo Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Specie B, Echovirus 9	ZepToMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Specie B, Coxsackievirus B3	ZepToMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18. Ceppo H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZepToMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Specie B, sierotipo E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Specie B, sierotipo CV-B2. Ceppo Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Specie C, Coxsackievirus A24. Ceppo DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Specie C, Coxsackievirus A21. Ceppo Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Specie C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Specie C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Specie C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Specie C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Enterovirus	Specie C, CV-A21. Ceppo H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Specie C, CV-A21. Ceppo H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Specie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, specie D, ceppo J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovirus	Specie D, D68. Ceppo F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Specie D, Tipo 68. 2007 Isolato	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo Fermont	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Specie D, Tipo 68 gruppo maggiore (09/2014 Isolati 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo C ceppo WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x

Riepilogo di sicurezza e prestazioni del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 07/2025

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo WM179, tipo VG1	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo D ceppo WM629, tipo VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii.Ceppo D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo AD ceppo WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	ceppo, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo A ceppo WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Virus dell'herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Virus dell'herpes simplex 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Virus dell'herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Virus dell'herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Virus dell'herpes simplex 1	Isolati 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Virus dell'herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1x
Virus dell'herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Virus dell'herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Virus dell'herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Virus dell'herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Virus dell'herpes simplex 2	HSV-2. (Ceppo: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Virus dell'herpes simplex 2	G	ATCC	VR-734	1x
Virus dell'herpes simplex 2	Isolati 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Virus dell'herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Virus dell'herpes simplex 2	Isolati 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Virus dell'herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Virus dell'herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Virus dell'herpes simplex 2	Isolati 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Virus dell'herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Virus dell'herpes simplex 2	Isolato 1	ZeptoMetrix	0810006 CFN	0,3x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Virus dell'herpes umano 6	HHV-6B. (Ceppo: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Virus dell'herpes umano 6	HHV-6A. (Ceppo: GS) lisato	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Virus dell'herpes umano 6	6a. Ceppo U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Virus dell'herpes umano 6	6B - ceppo SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Virus dell'herpes umano 6	6B - ceppo HST	NCTC	0006111v	1x
Virus dell'herpes umano 6	Ceppo GS del virus β-infotropo umano	ATCC	VR-2225	0,3x
Parechovirus umano	Sierotipo 1. Ceppo Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Parechovirus umano	Sierotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovirus umano	tipo 3. Ceppo US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Parechovirus umano	Parechovirus A3. Ceppo US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 2. Ceppo Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Virus della varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Virus della varicella zoster	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Virus della varicella zoster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Virus della varicella zoster	Isolato A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Virus della varicella zoster	Isolato B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Virus della varicella zoster	Ceppo 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Virus della varicella zoster	Ceppo 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Virus della varicella zoster	Ceppo 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Virus della varicella zoster	Ceppo 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Virus della varicella zoster	Isolato D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabella 3. Risultati dei test di inclusività in silico.

Patogeno	Ceppi/sottotipi clinicamente rilevanti rilevati
<i>S. pneumoniae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HSV1	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
<i>M. pneumoniae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
<i>N. meningitidis</i>	Sierotipi incapsulati (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Sierotipo A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), sierotipo D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), sierotipi B e C (<i>C. gattii</i> inclusi tutti i tipi molecolari VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
CMV	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HPeV	Tutti i ceppi di Parechovirus umano A con sequenza 5'-UTR disponibile (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 e 19), inclusi l'echovirus 22 (HPeV 1) e l'echovirus 23 (HPeV 2). Sebbene esistessero sequenze poliproteiche per i ceppi HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, non erano disponibili sequenze 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Sierotipi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a e HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Tutti i sierotipi incapsulati (a, b, c, d, e, f) e i ceppi non incapsulati (non tipizzabili, NTHi) inclusa var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HEV	Coxsackievirus A (da CV-A1 a CV-A24), coxsackievirus B (da CV-B1 a CV-B6), Echovirus (da E-1 a E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, da EV-A89 a EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, da EV-B73 a EV-B75, EV-B79, da EV-B80 a EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, da EV-C116 a EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (da PV-1 a PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate

Patogeno	Ceppi/sottotipi clinicamente rilevanti rilevati
<i>E. coli</i> K1	Ceppi K1
VZV	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate

Esclusività (specificità analitica)

Lo studio di specificità analitica è stato condotto mediante test in vitro e analisi in silico per valutare la potenziale reattività crociata e l'esclusività del QIAstat-Dx ME Panel. Gli organismi on-panel sono stati testati per valutare il potenziale di reattività crociata intra-panel e gli organismi off-panel sono stati testati per valutare la reattività crociata con organismi non coperti dal contenuto del pannello (esclusività del pannello). Gli organismi off-panel sono stati selezionati perché sono clinicamente rilevanti (colonizzano il sistema nervoso centrale o causano sintomi di meningite e/o encefalite), sono contaminanti comuni della flora cutanea o di laboratorio, sono geneticamente simili agli analiti on-panel o sono microrganismi da cui gran parte della popolazione potrebbe essere stata infettata.

Risultati del test in silico

Il risultato dell'analisi in silico eseguita per tutte le configurazioni primer/sonda incluse nel QIAstat-Dx ME Panel ha indicato 6 potenziali reazioni crociate con target off-panel (elencati nella Tabella 4).

Tabella 4. Potenziali reazioni crociate da analisi *in silico*.

Organismi off-panel	Segnale on-panel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylorentus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Il rischio di reattività crociata in silico non è stato confermato da test *in vitro*.

Risultati del test in vitro

Per comprovare le prestazioni di specificità analitica del QIAstat-Dx ME Panel riguardo ai patogeni che potrebbero essere presenti nel campione clinico ma che non rientrano nel contenuto del pannello, è stata analizzata una selezione di potenziali patogeni cross-reattivi (test off-panel). Inoltre, la specificità e l'assenza di reattività crociata con i patogeni che fanno parte del QIAstat-Dx ME Panel sono state valutate a titoli elevati (test on-panel).

I campioni (20 ceppi on-panel e 109 ceppi off-panel) sono stati preparati aggiungendo potenziali organismi cross-reattivi alla matrice di CSF artificiale a 10^5 TCID₅₀/mL per target virali, 10^5 CFU/mL per target fungini e 10^6 CFU/mL per target batterici, o alla massima concentrazione possibile sulla base del ceppo madre degli organismi.

Tutti i ceppi testati per l'esclusività sono riportati in dettaglio nella Tabella 5a e nella Tabella 5b.

Tabella 5a. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) on-panel

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
Batteri	<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Ceppo Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sierotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Sierotipo M1	Zeptomatrix 0804351
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, specie A. Ceppo Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Ceppo US/MO/14-18947	ATCC VR-1823

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
Funghi (lieviti)	Virus dell'herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Virus dell'herpes simplex 2	HSV-2. (Ceppo: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Virus dell'herpes umano 6	HHV-6B. (Ceppo: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Parechovirus umano	Sierotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Virus della varicella-zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabella 5b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
Batteri	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [ceppo Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter</i> (<i>Enterobacter</i>) <i>sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi**</i>	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propriionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ceppo FDA PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
Virus	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Raggruppamento ceppi C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Isolato clinico	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Poliomavirus BK	N/A	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus della dengue (tipo 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Virus di Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus dell'epatite B (HBV)*	N/A	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus dell'epatite C (HCV)*	N/A	ZeptoMetrix 0810032C
	Virus dell'herpes umano 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Virus dell'herpes umano 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF
	Virus dell'immunodeficienza umana*	RNA sintetico quantitativo del virus dell'immunodeficienza	ATCC VR-3245SD

Tipo	Patogeno	Ceppo	Origine
		umana 1 (HIV-1)	
	Rhinovirus umano A1b	2060	ATCC VR-1559
	Rhinovirus umano A16	11.757	ATCC VR-283
	Rhinovirus umano B3	FEB	ATCC VR-483
	Rhinovirus umano B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavirus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Virus del morbillo	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus della parotite	Jones	ATCC VR-1438
	Virus del Nilo occidentale*	1986	ATCC VR-3274SD
	Virus della parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Virus della parainfluenza 4	N/A	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Virus respiratorio sinciziale	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (Rotavirus del Rhesus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus della rosolia	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus dell'encefalite di Saint Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N/A	ATCC 14243
	<i>Candida lusitaniae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
Funghi (lieviti)			

Tip	Patogeno	Cepo	Origine
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amylorentus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. fl avescens (Saito) Lodder et Kr egervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Funghi	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parassita	<i>Naegleria fowleri</i> *	DNA genomico di <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Apogruppo 2	ATCC 50611

* DNA sintetico quantitativo o materiale inattivato utilizzato a causa della classificazione dell'agente patogeno nel gruppo di pericolo III.

** Massima concentrazione possibile a causa delle restrizioni sulle scorte.

Tutti gli agenti patogeni on-panel hanno dato luogo a un rilevamento specifico e tutti gli agenti patogeni off-panel testati hanno mostrato un risultato negativo e non è stata osservata alcuna reattività crociata nel QIAstat-Dx ME Panel, ad eccezione degli agenti patogeni indicati nella tabella sottostante (Tabella 6). Nella Tabella 6 sono elencati gli agenti patogeni che mostrano una reattività crociata con il pannello e la concentrazione più bassa in cui viene rilevata reattività crociata.

Tabella 6. Campioni che mostrano reattività crociata con il QIAstat-Dx ME Panel

Target QIAstat-Dx ME Panel	Organismo potenzialmente cross-reattivo	Concentrazione di reattività crociata dichiarata nelle IFU
Mycoplasma pneumoniae	<i>Propionibacterium acnes</i>	$\geq 1,00E+04$ cfu/mL
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	$\geq 1,00E+06$ ccu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	$\geq 1,00E+03$ cfu/mL
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tschiyaea wingfieldii</i>	$\geq 1,00E+01$ cfu/mL
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	$\geq 4,00E+03$ cfu/mL
	<i>Cryptococcus amylorentus</i>	$\geq 1,00E+01$ cfu/mL

Coinfezioni

Sono stati analizzati campioni combinati contenenti una miscela di due diversi target, aggiunti a basse e alte concentrazioni nel CSF artificiale. La selezione dei batteri, dei virus e dei lieviti patogeni e delle combinazioni di target testati si è basata sulla rilevanza clinica. Sono stati analizzati tre replicati per ogni campione.

I test sulle coinfezioni hanno dimostrato che, quando almeno due agenti patogeni del QIAstat-Dx ME Panel di diverse concentrazioni sono contemporaneamente presenti in un campione, tutti i target possono essere rilevati dall'esame. Un riepilogo delle coinfezioni finali miste in cui l'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo viene mostrato nella Tabella 7.

Tabella 7. Coinfezioni miste testate in cui la concentrazione dell'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo.

Analita debolmente positivo		Analita altamente positivo	
Patogeno	Concentrazione	Patogeno	Concentrazione
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 cfu/mL	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /mL
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /mL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /mL
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/mL	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /mL
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/mL
VZV	1,62E+02 cp/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/mL	VZV	1,00E+06 cp/mL
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/mL	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL

Analita debolmente positivo		Analita altamente positivo	
Patogeno	Concentrazione	Patogeno	Concentrazione
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /mL	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /mL
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /mL	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /mL	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /mL	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /mL	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /mL	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/mL	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/mL

Riproducibilità

Per la valutazione della riproducibilità, è stato seguito uno schema multi-sito testando sia campioni negativi sia positivi in tre diversi siti di studio con variabili di flusso di lavoro variabili, come siti, giorni, strumenti, operatori e lotti di cartucce che avrebbero potuto avere un impatto sulla precisione del sistema. I campioni negativi erano costituiti da liquido cerebrospinale artificiale. I campioni combinati positivi sono stati costituiti da CSF artificiale con un pannello rappresentativo di agenti patogeni che ha coperto tutti i tipi di organismi interessati dal QIAstat-Dx ME Panel (cioè virus RNA, batteri gram (+), batteri gram (-) e lieviti) al limite di sensibilità (1x LoD) e a 3x LoD. Per ogni sito, i test sono stati eseguiti in 5 giorni non consecutivi con 6 repliche al giorno per miscela (per un totale di 90 repliche per target, concentrazione e sito), con un minimo di 9 diversi QIAstat-Dx Analyzer per sito e almeno 3 operatori per ogni giorno di test.

Il test di riproducibilità è stato progettato per valutare le variabili critiche che possono avere un impatto sulle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel nel contesto della sua routine e dell'uso previsto.

La Tabella 8 riassume i risultati per concentrazioni 3x LoD e 1x LoD in cui si osserva che il tasso di rilevamento per tutti i target era rispettivamente 100% e ≥98%. Tutti i campioni negativi hanno restituito un riscontro negativo nel 100% dei casi.

Tabella 8. Percentuale di risultati di riproducibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD.

Raggruppamento delle variabili		Proporzione		Limite di confidenza al 95% bilaterale		
Target	Concentrazione	Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
	3x LoD	Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enterovirus	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Escherichia coli K1</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Virus dell'herpes simplex 2	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%

Raggruppamento delle variabili		Proporzione		Limite di confidenza al 95% bilaterale		
Target	Concentrazione	Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
<i>Listeria monocytogenes</i>	3x LoD	Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3x LoD	2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
	1x LoD	3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%

Ripetibilità

Per lo studio di ripetibilità, è stato analizzato lo stesso pannello di campioni seguendo uno schema a sito singolo. Il test di ripetibilità è stato progettato per valutare la precisione di una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in condizioni simili (intra laboratorio). Lo studio di ripetibilità è stato valutato con gli stessi campioni utilizzati per i test di riproducibilità utilizzando il Sito 1.

La Tabella 9 riassume i risultati per concentrazioni 3x LoD e 1x LoD in cui si osserva che il tasso di rilevamento per tutti i target era rispettivamente ≥98% e ≥93%. Tutti i campioni negativi hanno restituito un riscontro negativo nel 100% dei casi.

Tabella 9. Percentuale di risultati di ripetibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD.

Raggruppamento delle variabili		Proporzione		Limite di confidenza al 95% bilaterale	
Target	Concentrazione	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Enterovirus</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Escherichia coli K1</i>	1x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Virus dell'herpes simplex 2</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Carryover

È stato eseguito uno studio sul carryover per valutare la potenziale contaminazione crociata tra esecuzioni consecutive dell'analisi quando si utilizza il QIAstat-Dx ME Panel sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0. I campioni di CSF patogeni con alternanza di campioni ad alta positività (104-106 organismi/ml) e negativi, sono stati analizzati su due strumenti QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nel QIAstat-Dx ME Panel non è stato osservato alcun carryover tra i campioni, a dimostrazione del fatto che la struttura del sistema e le prassi di manipolazione e analisi dei campioni raccomandate sono efficaci nel prevenire risultati imprevisti dovuti al carryover o alla contaminazione crociata tra i campioni.

Sostanze interferenti (specificità analitica)

È stato valutato l'effetto di sostanze potenzialmente interferenti sulla rilevabilità degli organismi del QIAstat-Dx ME Panel. Le sostanze testate nello studio includevano sostanze endogene ed esogene che si trovano comunemente e/o introdotte nei campioni di CSF durante il prelievo dei campioni.

Tutti gli organismi target del QIAstat-Dx ME Panel sono stati testati a 3x LoD nella matrice artificiale del CSF e i test sono stati eseguiti in triplicati. Le sostanze potenzialmente interferenti sono state aggiunte ai campioni a un livello previsto superiore alla concentrazione della sostanza che è possibile trovare in un campione di CSF.

Tutte le sostanze endogene ed esogene potenzialmente interferenti sono state valutate e sono state ritenute in grado di non interferire con nessuno degli esami target del pannello alle concentrazioni potenzialmente riscontrabili nei campioni clinici. Fatta eccezione per la candeggina e il gDNA, in cui è stata osservata un'interferenza e come tale è stata determinata la concentrazione più bassa della sostanza che causa l'interferenza.

I risultati dei test sulle sostanze interferenti sono forniti nella Tabella 10.

Tabella 10. Riepilogo dei risultati dei test sulle sostanze interferenti.

Sostanza testata	Concentrazione testata	Risultato
Sostanze endogene		
Sangue umano	10 % (v/v)	Nessuna interferenza
gDNA	20 µg/mL	Interferenza
	2,0 µg/mL	Nessuna interferenza
D(+)Glucosio	10 mg/mL	Nessuna interferenza
L-lattato (Na)	2,2 mg/mL	Nessuna interferenza
Immunoglobulina G (umana)	20 mg/mL	Nessuna interferenza
Albumina (umana)	30 mg/mL	Nessuna interferenza
Cellule mononucleari di sangue periferico	10.000 cellule/µL	Nessuna interferenza
Sostanze esogene		
Clorexidina	0,4 % (w/v)	Nessuna interferenza
Etanolo	7 % (v/v)	Nessuna interferenza
	1 % (v/v)	Interferenza
Caneggina	0,1 % (v/v)	Interferenza
	0,01 % (v/v)	Nessuna interferenza
Aciclovir	69 µg/mL	Nessuna interferenza
Amfotericina B	5,1 µg/mL	Nessuna interferenza
Ampicillina	210 µg/mL	Nessuna interferenza
Ceftriaxone	840 µg/mL	Nessuna interferenza
Cefotaxima	645 µg/mL	Nessuna interferenza
Ganciclovir	25 µg/mL	Nessuna interferenza
Gentamicina	30 µg/mL	Nessuna interferenza
Meropenem	339 µg/mL	Nessuna interferenza
Vancomicina	180 µg/mL	Nessuna interferenza
Voriconazolo	11 µg/mL	Nessuna interferenza
Oseltamivir	0,399 µg/mL	Nessuna interferenza
Microrganismi non target		
Virus di Epstein-Barr	1,00E+05 cp/mL	Nessuna interferenza
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /mL	Nessuna interferenza
Cutibacterium acnes	1,00E+06 CFU/mL	Nessuna interferenza
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06 CFU/mL	Nessuna interferenza

Sostanza testata	Concentrazione testata	Risultato
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,00E+06 CFU/mL	Nessuna interferenza
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/mL	Nessuna interferenza
Virus del morbillo	1,00E+05 TCID ₅₀ /mL	Nessuna interferenza

Nota: anche eventuali solventi o tamponi utilizzati nella preparazione di sostanze interferenti sono stati testati per la possibile interferenza, ma non ne è stata trovata nessuna.

Appendice 2: Prestazioni cliniche

Le prestazioni cliniche riportate di seguito sono state dimostrate utilizzando QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utilizza lo stesso modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Pertanto, le prestazioni non sono condizionate dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Le caratteristiche delle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel sono state valutate mediante uno studio multicentrico, osservazionale, prospettico e retrospettivo sulle prestazioni cliniche, che ha testato campioni residui di liquido cerebrospinale (CSF) fresco e congelato ottenuti tramite puntura lombare da pazienti con segni e sintomi di meningite e/o encefalite. Lo studio è stato condotto in 13 siti di studio geograficamente diversi: dieci (10) siti statunitensi e tre (3) siti europei.

Tra marzo 2022 e marzo 2023, sono stati ammessi in totale 1737 campioni prospettici di liquido cerebrospinale residuo per lo studio clinico. Di questi, 205 sono stati ritirati. Il motivo più comune per il ritiro dei campioni è stata la non eleggibilità. Inoltre, alcuni campioni prospettici non hanno potuto essere inclusi nell'analisi della concordanza a causa di dati mancanti. Il set di dati finale era costituito da 1526 campioni prospettici, di cui 553 (36,2%) sono stati congelati prima del test e 973 (63,8%) sono stati testati freschi (Tabella 11).

Tabella 11. Riepilogo demografico per campioni prospettici per la valutazione clinica QIAstat-Dx ME Panel

Gruppo campione	Variabile	Sottogruppo	N	%
Campioni prospettici freschi	Gruppo d'età	<1 anno	136	14,0
		1-17 anni	87	8,9
		18-44 anni	284	29,2
		45-64 anni	267	27,4
		65-84 anni	187	19,2
		≥85 anni	11	1,1
		Non noto	1	0,1
	Sesso	Femmina	498	51,2
		Maschio	475	48,8
Campioni prospettici congelati	Gruppo d'età	<1 anno	27	4,9
		1-17 anni	41	7,4
		18-44 anni	133	24,1
		45-64 anni	175	31,6
		65-84 anni	156	28,2
		≥85 anni	20	3,6
		Non noto	1	0,2
	Sesso	Femmina	271	49,0
		Maschio	281	50,8
		Non disponibile	1	0,2

I campioni di liquido cerebrospinale residuo sono stati testati con il QIAstat-Dx ME Panel e due tipi di metodi di confronto (un comparatore molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale (BDS) per target selezionati). Tutti i target sono stati confrontati con il metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE eccetto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae*, che sono stati confrontati con due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale per target selezionati (Tabella 12). Il test standard di cura variava in tutti i siti ma includeva coltura batterica, PCR, metodi molecolari approvati dalla FDA/con marcatura CE e screening e coltura dell'antigene *Cryptococcus*. Sono stati raccolti i risultati delle colture standard di cura per consentire una valutazione della sensibilità e specificità clinica e sono stati analizzati nei casi di risultati discordanti. Sono stati inoltre

effettuati test di discordanza utilizzando esami PCR singoli sviluppati in laboratorio, seguiti da sequenziamento bidirezionale per target selezionati.

Tutti i campioni sono stati testati con il comparatore molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE, tuttavia il numero di campioni testati con ciascun set di due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale per target selezionati era inferiore a causa dei vincoli di volume del liquido cerebrospinale. Sono stati valutati in totale 1524 campioni raccolti in modo prospettico con un comparatore molecolare approvato dalla FDA. Sono stati valutati in totale 1372 campioni raccolti in modo prospettico con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Mycoplasma pneumoniae* seguito da BDS. Sono stati valutati in totale 1373 campioni raccolti in modo prospettico con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Streptococcus pneumoniae* seguito da BDS. Sono stati valutati in totale 1291 campioni raccolti in modo prospettico con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Streptococcus pyogenes* seguito da BDS.

Tabella 12. Metodi di confronto per la valutazione clinica del QIAstat-Dx ME Panel

Target	Metodo di confronto
<i>Escherichia coli</i> K1	Test molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PCR con endpoint convalidato x2 seguito da BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Virus dell'herpes umano 6	Test molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE
Enterovirus	
Parechovirus umano	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (Non differenziato)	
Citomegalovirus	
Virus dell'herpes simplex 1	
Virus dell'herpes simplex 2	
Virus della varicella zoster	

Diversi analiti nel QIAstat-Dx ME Panel presentavano una bassa prevalenza e non erano presenti in numero sufficientemente elevato durante lo studio prospettico per dimostrare adeguatamente le prestazioni cliniche. Per integrare i risultati dello studio clinico prospettico, è stata eseguita una valutazione retrospettiva di campioni positivi archiviati e congelati. I campioni selezionati per il test erano precedentemente risultati positivi per uno dei target QIAstat-Dx ME Panel utilizzando il metodo standard di cura del laboratorio clinico. I test sui campioni archiviati sono stati combinati con i test sui campioni prospettici presso i siti clinici per garantire la modalità in cieco. Sono stati ammessi nello studio un totale di 195 campioni retrospettivi archiviati. Cinquantacinque (55) campioni archiviati sono stati esclusi dall'analisi. Un totale di 140 campioni archiviati valutabili sono stati utilizzati nell'analisi per supportare la valutazione delle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel e la Tabella 13 fornisce un riepilogo delle informazioni demografiche sui campioni archiviati.

Tabella 13. Riepilogo demografico dei campioni archiviati valutabili per la valutazione clinica del QIAstat-Dx ME Panel

Gruppo campione	Variabile	Sottogruppo	N	%
Archiviati	Gruppo d'età	<1 anno	13	9,3
		1-17 anni	14	10,0
		18-44 anni	34	24,3
		45-64 anni	32	22,9
		65-84 anni	39	27,9
		≥85 anni	8	5,7
	Sesso	Femmina	78	55,7
		Maschio	62	44,3

In totale, nello studio clinico sono stati valutati 1.666 campioni (1.526 raccolti prospetticamente e 140 archiviati preselezionati).

Per gli studi clinici prospettici e retrospettivi combinati, sono state calcolate la sensibilità o la concordanza percentuale di positività (Positive Percentage Agreement, PPA) e la specificità o la concordanza percentuale di negatività (Negative Percentage Agreement, NPA).

La sensibilità clinica o la PPA (concordanza percentuale di positività) è stata calcolata come $100\% \times (\text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}))$. Un risultato vero positivo (True Positive, TP) indica che sia il QIAstat-Dx ME Panel che il metodo di confronto danno un risultato positivo per l'agente

patogeno specifico. Un risultato falso negativo (False negative, FN) indica che il risultato del QIAstat-Dx è negativo mentre il risultato del comparatore è positivo per l'agente patogeno specifico. La specificità o la NPA (concordanza percentuale di negatività) è stata calcolata come $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Un risultato vero negativo (True Negative, TN) indica che sia il QIAstat-Dx Panel sia il metodo di confronto danno risultati negativi per l'agente patogeno specifico. Un risultato falso positivo (False Positive, FP) indica che il risultato del QIAstat-Dx Panel è positivo per l'agente patogeno specifico, ma il risultato del comparatore è negativo. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza bilaterali al 95%.

La concordanza percentuale di positività e la concordanza percentuale di negatività del QIAstat-Dx ME Panel rispetto ai metodi di confronto per campioni clinici (prospettici e archiviati) è presentata per analisi nella Tabella 14.

Tabella 14. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Totali						
Totali	222/ 260	85,4%	80,6%- 89,2%	25712/ 25736	99,9%	99,9%- 99,9%
Batteri						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1.658/ 1.658	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%- 98,4%	1.650/ 1.653	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1.659/ 1.659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1.482/ 1.482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1.659/ 1.660	99,9%	99,7%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1.652/ 1.652	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1.463/ 1.469	99,6%	99,1%- 99,8%

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A	N/A	1.401/ 1.401	100,0%	99,7%- 100,0%
Batteri complessivi	46/50	92,0%	81,2%- 96,8%	12624/ 12634	99,9%	99,9%- 100,0%
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%- 88,2%	1.656/ 1.659	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/33	93,9%	80,4%- 98,3%	1.630/ 1.631	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2%- 95,3%	1.652/ 1.652	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0%- 90,2%	1.627/ 1.628	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovirus umano (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%- 78,5%	1.655/ 1.656	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%- 92,7%	1.628/ 1.634	99,6%	99,2%- 99,8%
Virus della varicella zoster	62/71	87,3%	77,6%- 93,2%	1.593/ 1.593	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus complessivi	164/195	84,1%	78,3%- 88,6%	11441/ 11453	99,9%	99,8%- 99,9%
Funghi e lieviti						
<i>Cryptococcus gattii/ Cryptococcus neoformans (non differenziato)</i>	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1.647/ 1.649	99,9%	99,6%- 100,0%
Funghi e lieviti complessivi	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1.647/ 1.649	99,9%	99,6%- 100,0%

Il test di risoluzione è stato eseguito su campioni in cui era presente discordanza tra i risultati del QIAstat-Dx ME Panel e del metodo di confronto, qualora fosse rimasto un volume sufficiente per i campioni. Il metodo per la risoluzione è stato il confronto con i risultati dei test standard di cura o utilizzando esami PCR singoli sviluppati in laboratorio seguiti da sequenziamento bidirezionale per target selezionati.

La concordanza percentuale di positività e la concordanza percentuale di negatività del QIAstat-Dx ME Panel rispetto al comparatore in seguito alla risoluzione discordante è presentata per analita nella Tabella 15.

Tabella 15. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel dopo la risoluzione discordante.

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Batteri						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1.660/1.660	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1.651/1.654	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%-96,4%	1.659/1.659	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1.482/1.482	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1.659/1.660	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1.652/1.652	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1.463/1.469	99,6%	99,1%-99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A	N/A	1.401/1.401	100,0%	99,7%-100,0%
Virus						
<i>Citomegalovirus (CMV)</i>	3/3	100,0%	43,9%-100,0%	1.658/1.661	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Enterovirus (EV)</i>	31/31	100,0%	89,0%-100,0%	1.632/1.633	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Virus dell'herpes simplex 1 (HSV-1)</i>	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1.654/1.654	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2)</i>	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	1.632/1.633	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Parechovirus umano (HPeV)</i>	4/6	66,7%	30,0%-90,3%	1.657/1.658	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Virus dell'herpes umano 6</i>	26/28	92,9%	77,4%	1.631/	99,7%	99,3%

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
(HHV-6)			98,0%	1.636		99,9%
Virus della varicella zoster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	1.598/1.598	100,0%	99,8%-100,0%
Funghi e lieviti						
<i>Cryptococcus gattii/ Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1.650/1.652	99,9%	99,6%-100,0%
Totale	223/234	95,3%	91,8%-97,4%	25739/25762	99,9%	99,9%-99,9%

Sensibilità e specificità cliniche determinate rispetto alla coltura

La misura delle prestazioni di sensibilità e specificità è stata calcolata solo per gli analiti batterici e fungini per i quali i risultati della coltura CSF gold standard erano disponibili nello standard di cura per i campioni clinici prospettici e archiviati. Questi dati sono stati utilizzati in ulteriori calcoli delle prestazioni descritti nella Tabella 16.

Tabella 16. Confronto tra colture batteriche o fungine per la sensibilità e la specificità diagnostica di tutti i campioni clinici.

Patogeno	Sensibilità (rispetto alla coltura)			Specificità (rispetto alla coltura)		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Batteri						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8%-93,9%	1.125/1.126	99,9%	99,5%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1.122/1.125	99,7%	99,2%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1%-95,4%	1.125/1.125	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1.129/1.129	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato) ^d	2/2	100,0%	34,2%-100,0%	1.124/1.127	99,7%	99,2%-99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2%-100,0%	1.126/1.127	99,9%	99,5%-100,0%

Patogeno	Sensibilità (rispetto alla coltura)			Specificità (rispetto alla coltura)		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1.118/ 1.126	99,3%	98,6%- 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N/A	N/A	1.128/ 1.129	99,9%	99,5%- 100,0%

Funghi e lieviti

<i>Cryptococcus gattii/</i> <i>Cryptococcus</i> <i>neoformans</i> (non differenziato) ^h	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	155/157	98,7%	95,5%- 99,6%
---	-----	--------	------------------	---------	-------	-----------------

^a Anche un campione falso negativo di *Escherichia coli* K1 è stato testato con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e ha fornito anch'esso un risultato negativo. Non era rimasto volume sufficiente per testare ulteriormente il campione con il PCR/BDS convalidato. Il campione falso positivo di *Escherichia coli* K1 è risultato positivo a un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE.

^b Ci sono stati tre risultati falsi positivi per *Haemophilus influenzae*, due campioni hanno dato risultati negativi con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e con PCR/BDS. Un campione ha dato un risultato positivo con l'esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE.

^c L'unico falso negativo per *Listeria monocytogenes* ha restituito un risultato positivo quando testato con un esame SoC LDT, ma ha restituito un risultato negativo con l'esame PCR/BDS convalidato.

^d Sono stati riscontrati 3 campioni falsi positivi per *Neisseria meningitidis* [incapsulati] quando confrontati con la coltura, uno ha restituito un risultato negativo con un SoC LDT, un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e l'esame PCR/BDS convalidato. Uno ha restituito un risultato positivo con un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e SoC LDT, tuttavia non era rimasto volume sufficiente per completare l'esame PCR/BDS convalidato. Il campione rimanente è risultato positivo alla coltura batterica, ma è stato identificato solo come diplococco gram-negativo; un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE ha riportato un risultato positivo per questo patogeno, tuttavia non era rimasto volume sufficiente per completare l'esame PCR/BDS convalidato.

^e Un campione è risultato falso positivo se confrontato con la coltura batterica; questo ha restituito un risultato positivo con un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE, pertanto il test PCR/BDS non è stato eseguito.

^f Sono stati riscontrati otto risultati falsi positivi quando confrontati con la coltura batterica. Per due campioni non era disponibile alcun risultato PCR/BDS di confronto. I test su cinque campioni effettuati

utilizzando il metodo di confronto PCR/BDS convalidato hanno prodotto risultati negativi, mentre un campione è risultato positivo utilizzando il metodo di confronto PCR/BDS convalidato.

^g È stato riscontrato un risultato falso positivo quando confrontato con la coltura batterica; il campione è stato testato con l'esame di confronto PCR/BDS convalidato, ma ha restituito un risultato inconcludente.

^h Sono stati rilevati due campioni falsi positivi, uno dei quali, risultato negativo alla coltura fungina, è stato testato anche con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e ha prodotto un risultato positivo. Al momento della raccolta, su questo campione non è stato eseguito il test dell'antigene criptococcico. Il secondo campione falso positivo ha prodotto un risultato negativo quando è stato testato con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE ed è risultato negativo anche al test dell'antigene criptococcico SoC.

Riepilogo delle coinfezioni

Tra i 1667 campioni non prelevati con un risultato QIAstat-Dx valido, 245 campioni (14,7%) hanno riportato risultati positivi per almeno un analita, mentre i restanti 1422 (85,3%) sono risultati negativi. In totale, 6 campioni positivi hanno mostrato rilevamenti multipli. Ogni rilevamento multiplo conteneva due organismi e i risultati sono riassunti nella Tabella 17.

Tabella 17. Combinazioni di coinfezioni determinate dal QIAstat-Dx ME Panel.

Risultato del QIAstat-Dx ME	N. campioni
Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2) + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	2
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Virus della varicella zoster	1

Tasso di successo dei test del QIAstat-Dx ME Panel

In totale, 26 campioni freschi prospettici su 977 (2,7%), 7 campioni congelati prospettici su 555 (1,3%) e 3 campioni archiviati su 176 (1,7%) non hanno superato i test iniziali. Tutti i campioni, eccetto 5 (3 prospettici freschi e 2 prospettici congelati) sono stati nuovamente analizzati e hanno avuto esito positivo dopo il nuovo test, ottenendo un tasso di successo finale del 99,7% per i campioni prospettici freschi, del 99,6% per i campioni prospettici congelati e del 100,0% per i campioni archiviati.

Test di campioni artificiali

Per tutti i target del pannello è stato necessario effettuare test su campioni artificiali, in quanto non erano stati ottenuti campioni positivi sufficienti né dalla raccolta prospettica né da quella archiviata. Sono stati preparati campioni artificiali aggiungendo cinque diversi ceppi quantificati rappresentativi della diversità genetica di ciascun agente patogeno. Per ciascun agente patogeno, la concentrazione LoD è stata prodotta a 2x (almeno il 50%) e a 5x LoD, ed è stata aggiunta a campioni individuali univoci di CSF negativo selezionati. I campioni artificiali sono stati testati insieme ai campioni negativi in modalità cieco. I risultati sono riassunti nella Tabella 18.

Tabella 18. Riepilogo delle prestazioni dei campioni artificiali del QIAstat-Dx ME Panel

Patogeno	Livello di concentrazione	Frequenza dei risultati positivi	Percentuale (%) di risultati positivi	Limite inferiore di confidenza al 95%	Limite superiore di confidenza al 95%
<i>Escherichia coli</i> K1	2x LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5x LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Totale	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5x LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Totale	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totale	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totale	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totale	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2x LoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	88/88	100,0%	95,8%	100,0%

Patogeno	Livello di concentrazione	Frequenza dei risultati positivi	Percentuale (%) di risultati positivi	Limite inferiore di confidenza al 95%	Limite superiore di confidenza al 95%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Totale	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovirus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovirus (EV)	2x LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Virus dell'herpes simplex 1 (HSV-1)	2x LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5x LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Totale	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Parechovirus umano (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii/ Cryptococcus neoformans (non differenziato)</i>	2x LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totale	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

La percentuale di risultati positivi è stata ≥95% per tutti i campioni artificiali preparati a 2x LoD e 5x LoD in tutti gli analiti testati.

Prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel su tutti i tipi di campione

I risultati per tutti i patogeni target ottenuti durante i test sui campioni clinici negli studi prospettici e retrospettivi, dopo la risoluzione discordante e l'analisi dei campioni artificiali combinati, sono riepilogati nella Tabella 19.

Tabella 19. Prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel per analisi su tutti i tipi di campione.

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Pannello complessivo	1.356/ 1.388	97,7%	96,8%- 98,4%	42947/ 42997	99,9%	99,8%- 99,9%
Batteri						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%- 100,0%	2.720/ 2.724	99,9%	99,6%- 99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%- 100,0%	2.703/ 2.710	99,7%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2.722/ 2.722	100,0%	99,9%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%- 99,8%	2.545/ 2.545	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2.720/ 2.721	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%- 100,0%	2.710/ 2.714	99,9%	99,6%- 99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%- 99,5%	2.516/ 2.522	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%- 99,4%	2.461/ 2.461	100,0%	99,8%- 100,0%
Batteri complessivi	748/759	98,6%	97,4%- 99,2%	21097/ 21119	99,9%	99,8%- 99,9%
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%- 98,3%	2718/ 2.721	99,9%	99,7%- 100,0%
Enterovirus (EV)	118/119	99,2%	95,4%- 99,9%	2.690/ 2.695	99,8%	99,6%- 99,9%
Virus dell'herpes simplex 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9%- 98,6%	2.703/ 2.705	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	2.780/ 2.782	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovirus umano (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%- 98,3%	2.719/ 2.720	100,0%	99,8%- 100,0%

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	2.773/2.785	99,6%	99,2%-99,8%
Virus della varicella zoster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	2.746/2.747	100,0%	99,8%-100,0%
Virus complessivi	517/538	96,1%	94,1%-97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%-99,9%
Funghi e lieviti						
<i>Cryptococcus gattii/ Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2.721/2.723	99,9%	99,7%-100,0%
Funghi e lieviti complessivi	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2.721/2.723	99,9%	99,7%-100,0%

Il PPA specifico del target era $\geq 95\%$ per tutti gli analiti del QIAstat-Dx ME Panel durante la valutazione delle prestazioni su campioni prospettici, retrospettivi, archiviati e artificiali, ad eccezione del PPA del Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2), del Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6) e del Virus della varicella zoster, che erano rispettivamente del 93,5%, 92,9% e 93,9%. L'NPA era $\geq 98,5\%$ per tutti gli analiti del QIAstat-Dx ME Panel.

Conclusione

Il QIAstat-Dx ME Panel ha dimostrato solide caratteristiche di prestazione clinica come ausilio nella diagnosi di agenti specifici di meningite e/o encefalite. I risultati devono essere utilizzati insieme ad altri dati clinici, epidemiologici e di laboratorio.