

Resumo de segurança e desempenho do QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel



Versão 1



Para uso em diagnóstico in vitro

Para uso com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ALEMANHA

R1

Resumo de segurança e desempenho

Este Resumo de Segurança e Desempenho (SSP) tem como objetivo fornecer acesso público a um resumo atualizado dos principais aspectos de segurança e desempenho do dispositivo.

O SSP não pretende substituir as Instruções de Uso como o principal documento para garantir o uso seguro do dispositivo, nem fornecer sugestões diagnósticas ou terapêuticas aos usuários pretendidos.

As informações a seguir são destinadas a usuários profissionais.

Revisão do documento: 01

Data de emissão: Julho de 2025

Número de referência do fabricante para o SSP: HB-3697-SPR

1. Identificação do dispositivo e informações gerais	
1.1 Nome(s) comercial(is) do dispositivo	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Nome e endereço do fabricante	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemanha
1.3 Número de registo único do fabricante (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 UDI-DI básico	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Descrição/texto da Nomenclatura Europeia de Dispositivos Médicos (EMDN)	W0105070505 Infecções por meningite/encefalite - reagentes multiplex NA
1.6 Classe de risco do dispositivo	Classe C
1.7 Ano em que o primeiro certificado foi emitido nos termos do Regulamento (UE) 2017/746 que abrange o dispositivo	2025
1.8 Representante autorizado, se aplicável; nome e SRN	Não aplicável
1.9 Organismo notificado e o número de identificação único (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrasse 2 90431 Nürnberg, ALEMANHA 0197
2. Finalidade pretendida e outras indicações	
2.1 Finalidade pretendida	O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste diagnóstico in vitro qualitativo baseado em real-time PCR de ácido nucleico multiplexado, destinado ao uso com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. O QIAstat-Dx ME Panel tem a capacidade de detecção e identificação simultânea de vários ácidos nucleicos de bactérias, vírus e leveduras em espécimes de líquido

	<p>cefalorraquidiano (LCR) obtidos por meio de punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite.</p> <p>Os seguintes organismos são identificados e diferenciados* usando o QIAstat-Dx ME Panel: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, Citomegalovírus, Herpes-vírus humano 1, Vírus herpes simplex 2, Herpes-vírus humano 6, Enterovírus, parechovírus humano, Vírus varicela-zoster e <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>*.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel está indicado como um auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite, e os resultados devem ser usados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel não se destinam a ser usados como a única base para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de acompanhamento do paciente. Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. Nem todos os agentes de infecção do SNC são detectados por este teste. O agente ou os agentes detectados poderão não ser a causa definitiva da doença. Os resultados negativos não excluem a infecção do sistema nervoso central (SNC).</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel não se destina à realização de testes de espécimes coletados de dispositivos médicos internos do SNC.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser usado em conjunto com métodos padrão (por ex., cultura para recuperação de organismos, serotipagem e teste de suscetibilidade antimicrobiana).</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico in vitro apenas por profissionais de laboratório.</p>
--	---

	<i>*Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii não são diferenciados.</i>
2.2 Indicação(ões) e população(ões)-alvo	<p>O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste de real-time PCR para detectar vários ácidos nucleicos bacterianos, virais e de leveduras em espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidos por punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite. O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é para uso diagnóstico in vitro.</p>
2.3 Indicação se é um dispositivo para teste próximo ao paciente e/ou um diagnóstico complementar	<p>○ dispositivo não é para testes próximos ao paciente. ○ dispositivo não é um diagnóstico complementar.</p>
2.4 Limitações e/ou contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel não se destinam a ser usados como a única base para diagnóstico, tratamento ou outras decisões de acompanhamento do paciente. • Os resultados positivos não excluem a coinfeção por organismos não incluídos no QIAstat-Dx ME Panel. O agente ou os agentes detectados poderão não ser a causa definitiva da doença. • Nem todos os agentes de infecção do SNC são detectados por este teste e a sensibilidade no uso clínico pode ser diferente da descrita na bula. • O QIAstat-Dx ME Panel não se destina à realização de testes de espécimes coletados de dispositivos médicos internos do SNC. • Um resultado negativo no QIAstat-Dx ME Panel não exclui a natureza infecciosa da síndrome. Os resultados negativos de ensaio podem ter origem em vários fatores e suas combinações, incluindo erros de manipulação de amostras, variação nas sequências de ácidos nucleicos identificados pelo ensaio, infecção por organismos não incluídos no ensaio, níveis orgânicos de organismos incluídos abaixo do limite de detecção do ensaio e uso de certos medicamentos, terapias ou agentes.

	<ul style="list-style-type: none"> • O QIAstat-Dx ME Panel não se destina ao teste de amostras diferentes das descritas nestas Instruções de uso. As características de desempenho do teste foram determinadas apenas com LCR. • O QIAstat-Dx ME Panel destina-se a ser usado em conjunto com métodos padrão (por ex., cultura para recuperação de organismos, serotipagem e teste de suscetibilidade antimicrobiana). Os resultados do QIAstat-Dx ME Panel devem ser interpretados por um profissional de saúde treinado, dentro do contexto de todos os resultados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos relevantes. • O QIAstat-Dx ME Panel só pode ser usado com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou com o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* * Os instrumentos DiagCORE Analyzer que executam a versão 1.4 ou 1.5 do software QIAstat-Dx podem ser usados como alternativa ao QIAstat-Dx Analyzer 1.0. • O QIAstat-Dx ME Panel é um ensaio qualitativo e não fornece um valor quantitativo dos organismos detectados. • Os ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos podem persistir <i>in vivo</i>, mesmo que o organismo não seja viável ou infeccioso. A detecção de um marcador-alvo não implica que o organismo correspondente seja o agente causador da infecção ou dos sintomas clínicos. • A detecção de ácidos nucleicos bacterianos, virais e fúngicos depende da coleta, manipulação, transporte, armazenamento e carregamento adequados da amostra no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. A operação imprópria de qualquer um dos processos mencionados acima pode causar resultados incorretos, incluindo resultados falso-positivos ou falso-negativos. • A sensibilidade e a especificidade do ensaio, para organismos específicos e para todos os organismos combinados, são parâmetros de desempenho intrínsecos de um determinado ensaio e não variam dependendo da prevalência. Em contraste, os valores preditivos negativos e positivos de um resultado de teste são dependentes da
--	---

	<p>prevalência da doença ou do organismo. Observe que uma maior prevalência favorece o valor preditivo positivo de um resultado de teste, enquanto uma menor prevalência favorece o valor preditivo negativo de um resultado de teste.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A contaminação accidental de uma amostra de LCR com <i>Propionibacterium acnes</i> – um organismo comensal comum da flora da pele – pode gerar um sinal inesperado (baixo positivo) para o alvo de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> no QIAstat-Dx ME Panel. O manuseio de amostras de LCR padrão deve evitar essa possível contaminação. • Os resultados obtidos durante o estudo de coinfeções na verificação analítica apresentam uma potencial inibição de detecção de VHS-1 quando <i>S. pneumoniae</i> está presente na mesma amostra. Uma vez que este efeito foi observado mesmo em concentrações baixas de <i>S.pneumoniae</i>, os resultados negativos para VHS-1 em amostras positivas de <i>S. pneumoniae</i> devem ser interpretados com cuidado. O efeito oposto (inibição de <i>S. pneumoniae</i> quando VHS-1 está presente na mesma amostra) não foi observado na concentração de VHS-1 mais elevada testada (1,00E+05 TCID₅₀/ml). • Devido à natureza sensível da detecção de patógenos pelo QIAstat-Dx ME Panel e a fim de evitar a contaminação do espécime, é fundamental seguir os procedimentos padrão de laboratórios de microbiologia. Os funcionários do laboratório clínico podem ser fonte de patógenos (e.g. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, etc.) detectáveis pelo QIAstat-Dx ME Panel. • A contaminação do espécime pode acontecer durante a coleta, transporte ou teste do espécime. É recomendado seguir as melhores práticas de manuseio de amostras e procedimentos de teste para minimizar o risco de contaminação que pode levar a resultados falso-positivos. As precauções adicionais podem incluir EPI extra, como uma máscara facial, principalmente quando houver sinais ou sintomas de infecção respiratória.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Somente cepas de <i>E. coli</i> que possuam o antígeno capsular K1 serão detectadas. Todas as outras cepas/sorotipos de <i>E. coli</i> não serão detectados. • Somente cepas encapsuladas de <i>N. meningitidis</i> serão detectadas. <i>N. meningitidis</i> não encapsulado não será detectado.
3. Descrição do dispositivo	
3.1 Descrição do dispositivo, incluindo as condições de utilização do dispositivo	<p>a) Descrição geral do dispositivo, incluindo a finalidade pretendida e os usuários pretendidos</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é um dispositivo de plástico descartável que permite a realização de ensaios moleculares totalmente automatizados para a detecção e a identificação de ácidos nucleicos de vários agentes, diretamente de amostras de LCR. As principais funcionalidades do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge incluem compatibilidade com um tipo de amostra líquida, contenção hermética dos reagentes pré-carregados necessários para a realização de testes e um funcionamento totalmente automatizado. Todas as etapas de preparo de amostras e de testes de ensaio são realizadas no cartucho.</p> <p>Todos os reagentes necessários para a execução completa de um teste estão pré-carregados e incluídos no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. O usuário não precisa entrar em contato com e/ou manipular qualquer reagente. Durante o teste, os reagentes são processados dentro do cartucho no módulo analítico do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0 por meio de microfluidos acionados pneumaticamente, sem contato direto com os atuadores. O QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 contém filtros de ar para entrada e saída de ar, protegendo ainda mais o meio ambiente. Depois do teste, o cartucho sempre permanece hermeticamente fechado, melhorando seu descarte seguro de forma significativa.</p>

	<p>No cartucho, são automaticamente realizadas várias etapas em sequência, usando pressão pneumática para transferir amostras e fluidos através da câmara de transferência para os respectivos destinos previstos.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel é para uso com LCR. Todas as amostras devem ser tratadas como materiais potencialmente perigosos. O espécime de LCR deve ser coletado por punção lombar e não deve ser centrifugado nem diluído. Os espécimes de LCR devem ser coletados e manuseados de acordo com os procedimentos recomendados.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico in vitro apenas por profissionais de laboratório.</p> <p>b) Descrição do princípio do método de ensaio ou princípios de operação do instrumento</p> <p>Após a inserção do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge que contém a amostra no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou no QIAstat-Dx Analyzer 2.0, as seguintes etapas de ensaio ocorrem de forma automática:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressuspensão do controle interno; • Lise celular por meios mecânicos e químicos; • Purificação de ácidos nucleicos baseada em membrana; • Mistura do ácido nucleico purificado com reagentes de mistura principal liofilizados; • Transferência de alíquotas definidas de mistura principal/eluato para diferentes câmaras de reação; • Realização do teste de real-time RT-PCR multiplexada no interior de cada câmara de reação. <p>Nota: um aumento na fluorescência, indicando a detecção do analito-alvo, é diretamente detectado no interior de cada câmara de reação.</p>
--	--

<p>3.2 Caso o dispositivo seja um kit, descrição dos componentes (incluindo o status regulatório dos componentes, por exemplo, IVDs, dispositivos médicos e quaisquer UDI-DIs básicos)</p>	<p>O conteúdo do kit é o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 cartuchos embalados individualmente contendo todos os reagentes necessários para o preparo de amostras e da real-time RT-PCR multiplexada, além de controle interno • 6 pipetas de transferência embaladas individualmente para distribuição de amostras líquidas no QIAstat-Dx ME Panel Cartridge <p>O conteúdo do kit não é vendido separadamente.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel atende à definição de dispositivo de diagnóstico in vitro (artigo 2(2) do IVDR), uma vez que se destina à detecção e identificação de patógenos associados à doença meningite/encefalite e, portanto, fornece informações sobre o estado fisiológico.</p> <p>Classe de Risco C (Anexo VIII Regra 3 (c))</p>			
<p>3.3 Uma referência à(s) geração(ões) anterior(es) ou variantes, se existirem, e uma descrição das diferenças</p>	<p>A diferença entre o dispositivo em questão, QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) e a versão anterior: O QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) está listado na tabela abaixo.</p>			
		<p>QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (N° de cat. 691612)</p>	<p>QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (N° de cat. 691611)</p>	
	<p>Armazenamento e manuseio de espécimes</p>	<p>Se o teste imediato não for possível, as condições de armazenamento recomendadas para o LCR são:</p>	<p>A condição de armazenamento recomendada para o LCR é a temperatura ambiente (15–25 °C) até 12 horas.</p>	

		<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente (15–25 °C) por até 24 horas • Refrigerado (2–8 °C) até 7 dias 	
	Diferenciação de alvos	O painel detecta e relata o citomegalovírus (CMV).	O painel não relata Citomegalovírus (CMV).
	Inclusividade	<p>A inclusividade de alguns alvos foi atualizada para cobrir uma gama mais ampla de variabilidade genética.</p> <p>Todas as cepas testadas foram detectadas.</p>	<p>A inclusividade de alguns alvos foi limitada devido ao menor número de cepas cobertas.</p> <p>Cinco cepas foram relatadas como não detectadas.</p>
3.4 Descrição dos acessórios destinados a serem utilizados em combinação com o dispositivo	Não aplicável.		
3.5 Descrição de quaisquer outros dispositivos e produtos que se destinam a ser usados em combinação com o dispositivo	<p>O QIAstat-Dx ME Panel foi projetado para uso com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.</p> <p>Observe que as instruções de uso do kit QIAGEN e o arquivo de definição de ensaio (Assay Definition File; ADF) para o QIAstat-Dx ME Panel estão disponíveis em www.qiagen.com.</p>		

4. Referência a quaisquer normas harmonizadas e CS aplicadas	
4 Normas harmonizadas e Especificações Comuns (CS) aplicadas	<p>Normas harmonizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Dispositivos médicos - Sistemas de gestão da qualidade - Requisitos para fins regulatórios (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Dispositivos médicos – Aplicação da gestão de riscos a dispositivos médicos • EN ISO 15223-1:2021 – Dispositivos médicos - Símbolos a serem usados com rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informações a serem fornecidas - Parte 1: requisitos gerais • EN ISO 20916:2024 – Dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i> - Estudos de desempenho clínico utilizando espécimes de seres humanos - Boas práticas de estudo (ISO 20916:2019) <p>Não há especificações comuns estabelecidas pela Comissão Europeia aplicáveis ao QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.</p>
5. Riscos e avisos	
5.1 Riscos residuais e efeitos indesejáveis	Os riscos foram mitigados na medida do possível e considerados aceitáveis, o uso do dispositivo é considerado seguro. Não há efeitos indesejáveis.
5.2 Avisos e precauções	<p>Esteja ciente de que poderá ser necessário consultar os regulamentos locais para relatar incidentes graves que tenham ocorrido em relação ao dispositivo ao fabricante e à autoridade regulatória na qual o usuário e/ou o paciente estão estabelecidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico <i>in vitro</i>. • O QIAstat-Dx ME Panel deve ser usado por profissionais de laboratório treinados no uso do QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ou do QIAstat-Dx Analyzer 2.0. <p>Informações de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ao trabalhar com substâncias químicas, sempre utilize um jaleco adequado, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as folhas

	<p>de dados de segurança (Safety Data Sheets, SDSs) apropriadas. Elas estão disponíveis online em formato PDF conveniente e compacto em www.qiagen.com/safety, onde é possível encontrar, visualizar e imprimir a SDS para cada kit e componente do kit QIAGEN.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Observe os procedimentos laboratoriais padrão para manter a área de trabalho limpa e livre de contaminação. As diretrizes são descritas em publicações como <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> do Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças. (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety). ● Espécimes e amostras são potencialmente infecciosos. Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para o manuseio de amostras biológicas. Descarte as amostras e os resíduos dos ensaios de acordo com os procedimentos de segurança locais. ● Sempre use equipamento de proteção pessoal adequado e siga os procedimentos de segurança da sua instituição para o manuseio de amostras biológicas. Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. ● Manuseie todas as amostras, cartuchos e pipetas de transferência como se fossem capazes de transmitir agentes infecciosos. Respeite sempre as precauções de segurança indicadas nas diretrizes relevantes, como a diretriz <i>Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections</i> (Proteção dos técnicos laboratoriais contra infecções ocupacionais); <i>Diretriz aprovada</i> (M29) do Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI), ou outros documentos apropriados fornecidos pelas autoridades locais. ● O QIAstat-Dx ME Panel Cartridge é um dispositivo fechado, de uso único, que contém todos os reagentes necessários para o preparo de amostras e a real-time
--	---

RT-PCR multiplexada no QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e no QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Não use um QIAstat-Dx ME Panel Cartridge com data de validade vencida ou que esteja danificado ou apresentando vazamento de fluido.

- Descarte as amostras, os cartuchos usados ou danificados e as pipetas de transferência de acordo com todas as leis e regulamentos de saúde e segurança locais, estaduais e nacionais.

Informações de emergência

CHEMTREC

Fora dos EUA e do Canadá +1 703-527-3887

As seguintes declarações de risco e precaução se aplicam aos componentes do QIAstat-Dx ME Panel.



Contém: etanol; cloridrato de guanidina; tiocianato de guanidina; isopropanol; proteinase K; t-Octilfenoxipolietoxietanol. Perigo! Líquido e vapor altamente inflamáveis. Nocivo, se ingerido ou inalado. Pode ser nocivo em contato com a pele. Causa queimaduras graves na pele e lesões oculares. Se inalado, pode causar alergias ou sintomas de asma ou dificuldades respiratórias. Pode causar sonolência ou vertigens. Nocivo para a vida aquática, com efeitos duradouros. Em contato com ácidos, libera gases muito tóxicos. Corrosivo para o trato respiratório. Mantenha afastado do calor/faíscas/chamas abertas/superfícies quentes. Não fume. Evite respirar poeira/fumaça/gás/névoa/vapores/spray. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial. Usar proteção respiratória. EM CASO DE CONTATO COM OS OLHOS: Enxágue cuidadosamente com água por vários minutos. Remova lentes de contato, se presentes e fáceis de remover. Continue enxaguando. EM CASO DE exposição ou suspeita de exposição: Ligue imediatamente

	<p>para um CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES E ENVENENAMENTO ou médico. Enxágue a boca. NÃO induza o vômito. Leve a pessoa para um local ao ar livre e deixe-a confortável para respirar. Lave a roupa contaminada antes de usá-la novamente. Armazene em local bem ventilado. Mantenha o recipiente bem fechado. Descarte o conteúdo/recipiente em uma instalação aprovada de acordo com as regulamentações locais, regionais, nacionais e internacionais.</p> <p>Precauções laboratoriais</p> <p>Para proteção contra a possível contaminação do espécime e da área de trabalho, devem ser seguidos procedimentos padrão de segurança e limpeza do laboratório, incluindo as seguintes precauções:</p> <ul style="list-style-type: none"> • As amostras devem ser processadas em uma câmara de biossegurança ou em uma superfície limpa semelhante para garantir a proteção do usuário. Se não for usada uma câmara de biossegurança, deverá ser usada uma câmara isolada (por ex., estação de trabalho para PCR AirClean), uma proteção contra respingos (por ex., proteções contra respingos Bel-Art Scienceware) ou uma viseira ao preparar amostras. • Uma câmara de biossegurança destinada a realizar testes de agentes patogênicos (por ex., cultura) não deve ser usada para o preparo de amostras ou o carregamento do cartucho. • Antes de processar as amostras, limpe cuidadosamente a área de trabalho com um produto de limpeza adequado, como uma solução de lixívia em 10% recém-preparada ou um desinfetante semelhante. Para evitar o acúmulo de resíduos e potenciais danos no espécime ou a interferência de desinfetantes, limpe as superfícies desinfetadas com água. • As amostras e os cartuchos devem ser manuseados um de cada vez.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Use luvas limpas para remover materiais de sacos de embalagem a granel e sele novamente os sacos de embalagem a granel quando não estiverem em uso. • Troque de luvas e limpe a área de trabalho entre cada amostra. • Descarte os cartuchos usados em um recipiente para resíduos de risco biológico imediatamente após a conclusão da execução. • Evite o manuseio excessivo de cartuchos após a execução dos testes. • Evite danificar o cartucho (consulte as Informações de segurança para o manuseio de cartuchos danificados). • Use luvas limpas para remover materiais de caixas de embalagem a granel e feche as embalagens a granel quando não estiverem em uso. <p>Devido à natureza sensível da detecção de patógenos pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel e a fim de evitar a contaminação do espécime, é fundamental seguir os procedimentos padrão de laboratórios de microbiologia. Os funcionários do laboratório clínico podem ser fonte de patógenos (e.g. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, VHS-1, etc.) detectáveis pelo QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. A contaminação do espécime pode acontecer durante a coleta, transporte ou teste do espécime. É recomendado seguir as melhores práticas de manuseio de amostras e procedimentos de teste para minimizar o risco de contaminação que pode levar a resultados falso-positivos. As precauções adicionais podem incluir EPI extra, como máscara facial, principalmente quando houver sinais ou sintomas de infecção respiratória ou ferida de herpes ativa/bolhas de febre.</p> <p>Precauções relacionadas com relatórios de saúde pública Autoridades estaduais e locais de saúde pública publicaram diretrizes para notificação de doenças notificáveis em suas jurisdições (por exemplo, de acordo com o Jornal Oficial da União Europeia 6.7.2018 L 170/1, a lista inclui a doença de <i>Listeriose</i>, bem como doenças invasivas causadas por <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Streptococcus</i></p>
--	--

	<p><i>pneumoniae</i>) para determinar as medidas necessárias para verificação de resultados para identificar e rastrear surtos e para investigações epidemiológicas. Os laboratórios são responsáveis por seguir os regulamentos estaduais ou locais para o envio de material clínico ou isolados em espécimes positivos para os laboratórios estaduais de saúde pública.</p>
<p>5.3 Outros aspectos relevantes de segurança, incluindo um resumo de qualquer ação corretiva de segurança de campo (FSCA incluindo FSN), se aplicável</p>	<p>Não aplicável.</p>
<p>6. Resumo da avaliação de desempenho e acompanhamento do desempenho pós-comercialização (após)</p>	
<p>6.1 Resumo da validade científica do dispositivo</p>	<p>Infecções do sistema nervoso central (SNC), que se manifestam como meningite ou encefalite, são condições médicas críticas com consequências potencialmente graves. A meningite envolve a inflamação das meninges que envolvem o cérebro e a medula espinhal, enquanto a encefalite é caracterizada pela inflamação do parênquima cerebral, frequentemente acompanhada de alteração do estado mental e outros sintomas neurológicos.</p> <p>A meningite infecciosa acarreta altas taxas de mortalidade e complicações de longo prazo, incluindo déficits neurológicos e comprometimento cognitivo. Embora meningite parasitária e não infecciosa possa ocorrer, as causas mais comuns de meningite são bactérias, vírus e fungos. <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> e <i>S. agalactiae</i> são as principais etiologias bacterianas em geral. Em neonatos, <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> e <i>E. coli</i> também são frequentemente observadas. A meningite viral tem uma apresentação clínica semelhante à meningite bacteriana, com sintomas comuns de febre, rigidez no pescoço, dor de cabeça, fotofobia e alteração do estado mental. Entretanto, a meningite viral tem mortalidade significativamente menor quando</p>

	<p>comparada a outros tipos de meningite, sem sequelas em pacientes imunocompetentes, e o tratamento é limitado a medidas de suporte na maioria dos casos. As causas mais comuns de meningite viral são enterovírus, VHS-1, VHS-2 e VZV, embora outras origens virais de meningite possam incluir vírus da caxumba, vírus do Nilo Ocidental, CMV e HIV. A causa subjacente dominante da meningite fúngica é <i>Cryptococcus</i>, seguido por <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i> e <i>Candida</i>. <i>C. neoformans</i>. As infecções do SNC afetam principalmente indivíduos imunocomprometidos, enquanto a infecção por <i>C. gattii</i> também ocorre em indivíduos aparentemente imunocompetentes. A meningite pode ser classificada como aguda (< 5 dias), subaguda (5-30 dias) ou crônica (> 30 dias). A meningite bacteriana geralmente tem uma apresentação aguda com início rápido dos sintomas, caso em que cuidados médicos urgentes são essenciais. A meningite subaguda ou crônica geralmente é causada por vírus, fungos ou micobactérias.</p> <p>Em relação à encefalite, os vírus representam a causa mais comum, embora a condição também possa estar associada à meningite bacteriana ou fúngica com características encefalíticas secundárias ou a causas não infecciosas (por exemplo, doença autoimune, encefalite de origem desconhecida). Dos mais de 40 vírus associados à encefalite, o HSV (VHS-1 e VHS-2), o VZV, o enterovírus e a encefalite transmitida por carrapatos são as causas mais comuns. Outros herpes-vírus que podem ser responsáveis pela encefalite incluem HHV-6, CMV, EBV e, raramente, HHV-7 ou HHV-8. Patógenos incomuns que causam encefalite incluem certos fungos (por exemplo, <i>C. neoformans</i>, <i>Candida</i> spp.) e parasitas (por exemplo, <i>Plasmodium</i> spp.).</p> <p>Devido à alta mortalidade de certos tipos de meningite e encefalite, é importante iniciar o tratamento e passar pelas etapas de diagnóstico simultaneamente. É importante distinguir entre causas bacterianas, virais ou outras, para garantir que os ajustes necessários no tratamento sejam feitos e para evitar o uso desnecessário de antibióticos. O diagnóstico de um clínico deve ser baseado em informações históricas (por exemplo,</p>
--	---

	<p>duração dos sintomas, viagens e país de origem), bem como na compreensão dos testes diagnósticos apropriados com base na provável causa subjacente.</p> <p>A coleta de amostras do LCR por punção lombar desempenha um papel central no diagnóstico de meningite e pode ser usada para avaliar parâmetros físicos, citológicos, bioquímicos, microbiológicos e imunológicos. Características básicas do LCR, como aparência, pressão de abertura, contagem de glóbulos brancos e níveis de proteína e glicose, são informativas sobre se a meningite do paciente tem origem bacteriana, viral ou fúngica. Uma etiologia mais precisa pode ser determinada com uma cultura de LCR, por coloração de Gram (para bactérias), testes de antígeno ou com ferramentas moleculares, bem como testes mais específicos (por exemplo, coloração de tinta da Índia, teste de anticorpos de Burgdorferi). Ferramentas moleculares que têm como alvo o material genético de patógenos, como a PCR, demonstraram ser rápidos, baratos e eficientes na identificação de diferentes causas de meningite infecciosa, como bactérias, vírus ou fungos. A PCR do LCR é a melhor escolha para certos vírus, como VHS-2, enterovírus, HPeV, VZV e CMV, enquanto a sorologia do LCR é a opção preferida para outros (por exemplo, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite de La Crosse e vírus da caxumba). Semelhante à meningite, a avaliação molecular de amostras de LCR é uma ferramenta central no diagnóstico etiológico da encefalite. A análise de PCR para detecção de VHS, VZV e enterovírus é obrigatória e estudos virológicos adicionais podem ser necessários, com base no contexto epidêmico, região geográfica, estação do ano e características do paciente (por exemplo, imunossupressão). Em pacientes imunocomprometidos, apenas pleocitose mínima do LCR pode ser observada, tornando outros métodos diagnósticos, incluindo PCR, especialmente importantes. Os testes sindrômicos (ou seja, testes para múltiplos patógenos simultaneamente) são possíveis com a introdução de painéis de PCR multiplex, que foram comercializados e podem detectar fontes comuns de infecções do SNC. O QIAstat-Dx ME Panel, o dispositivo associado a este relatório, é capaz de detectar 16 patógenos: 7 vírus</p>
--	--

	<p>(CMV, VHS [VHS-1 e VHS-2], HHV-6, enterovírus, HPeV e VZV), 8 bactérias (<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>). Todos têm papéis muito bem estabelecidos como agentes causadores de infecções do SNC e representam algumas das causas mais prevalentes de meningite e encefalite.</p> <p>Concluindo, meningite infecciosa e encefalite são condições graves que muitas vezes exigem a identificação da causa subjacente para garantir que o tratamento adequado seja fornecido ao paciente. O QIAstat-Dx ME Panel tem como alvo 16 patógenos, cada um capaz de resultar no desenvolvimento de meningite ou encefalite.</p>
6.2 Resumo dos dados de desempenho do dispositivo equivalente, se aplicável	Não aplicável
6.3 Resumo dos dados de desempenho dos estudos realizados antes da marcação CE	Ver Apêndice 01 (Analítico), Apêndice 02 (Clínico) - extraído da Instrução de Uso
6.4 Resumo de dados de desempenho de outras fontes, se aplicável	Não aplicável
6.5 Um resumo geral do desempenho e da segurança	<p>O desempenho geral e a segurança do QIAstat-Dx Meningite/Encefalite (ME) são baseados em:</p> <p>Validade científica</p> <p>A avaliação da validade científica com base em uma revisão sistemática da literatura, avaliação de dados disponíveis/recuperados/novos relevantes para o QIAstat-Dx ME Panel e sua finalidade pretendida demonstrou a validade científica do QIAstat-Dx ME Panel para seu Uso Pretendido.</p>

	<p>Desempenho analítico</p> <p>A avaliação desses estudos mostrou que o desempenho analítico do QIAstat-Dx ME Panel é adequado para seu Uso pretendido.</p> <p>Desempenho clínico</p> <p>O desempenho clínico foi demonstrado com base em um estudo com indicadores de desempenho clínico [Porcentagem de concordância positiva (Positive Percent Agreement, PPA), Porcentagem de concordância negativa (Negative Percent Agreement, NPA)]. Foi realizada uma avaliação da literatura para identificar publicações que avaliam o desempenho clínico do dispositivo, o que confirmou o desempenho aceitável do QIAstat-Dx ME Panel para seu Uso pretendido em relação ao estado da arte na medicina.</p> <p>A avaliação da validade científica, desempenho analítico e desempenho clínico permite constituir a evidência clínica para o QIAstat-Dx ME Panel.</p> <p>A avaliação de risco-benefício com base na revisão sistemática da literatura e do banco de dados, nas atividades de avaliação de risco (avaliação de risco médico, avaliação de risco do produto e do processo de fabricação), nas atividades de vigilância realizadas e na experiência adquirida com os testes diagnósticos de rotina apoiou uma relação benefício-risco favorável para o QIAstat-Dx ME Panel.</p>
<p>6.6 Acompanhamento contínuo ou planejado do desempenho pós-comercialização</p>	<p>Com base nas evidências coletadas, concluiu-se que o QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é seguro e eficaz para o uso pretendido e não há riscos residuais inaceitáveis. No entanto, será realizado um estudo adicional de vida útil para testar o limite superior (25 ± 2 °C) da alegação de armazenamento em temperatura ambiente pretendida (15–25 °C) e para apoiar a alegação atual de prazo de validade de 9 meses.</p>

7. Rastreabilidade metrológica dos valores atribuídos	
7.1 Explicação da unidade de medida, se aplicável	Não aplicável.
7.2 Identificação dos materiais de referência aplicados e/ou procedimentos de medição de referência de ordem superior utilizados pelo fabricante para a calibração do dispositivo	Não aplicável.
8. Perfil e treinamento sugeridos para usuários	
8.1 Perfil e treinamento sugeridos para usuários	<p>O QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste diagnóstico <i>in vitro</i> qualitativo baseado em real-time PCR de ácido nucleico multiplexado, destinado ao uso com o QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel tem a capacidade de detecção e identificação simultânea de vários ácidos nucleicos de bactérias, vírus e leveduras em espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) obtidos por meio de punção lombar de indivíduos com sinais e/ou sintomas de meningite e/ou encefalite.</p> <p>O QIAstat-Dx ME Panel destina-se ao uso em diagnóstico <i>in vitro</i> apenas por profissionais de laboratório.</p>

Histórico de revisões

Número da revisão de SSP	Data de emissão	Descrição da alteração	Revisão validada pelo Organismo Notificado
01	Julho de 2025	1ª revisão	<div><input type="checkbox"/> Sim</div> <div>Idioma de validação: Inglês</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Não (aplicável apenas à classe C (IVDR, Artigo 48 (7)) para a qual o SSP ainda não foi validado pelo NB)</div>

Apêndice

Apêndice 1: Desempenho analítico

O desempenho analítico apresentado abaixo foi demonstrado usando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 usa o mesmo Módulo analítico que o QIAstat-Dx Analyzer 1.0, portanto, o desempenho não é afetado pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Limite de detecção

O limite de detecção (Limit of Detection, LoD), é definida como a menor concentração na qual $\geq 95\%$ das amostras testadas gera um resultado positivo.

O LoD para cada patógeno do QIAstat-Dx ME Panel foi avaliado através da análise de diluições de amostras analíticas preparadas a partir de estoques obtidos de fornecedores comerciais (ZeptoMetrix® e ATCC®).

A concentração do LoD foi determinada para um total de 40 cepas de patógenos. O LoD do QIAstat-Dx ME Panel foi determinado por analito usando cepas selecionadas representando patógenos individuais possíveis de detectar com o QIAstat-Dx ME Panel. Todas as diluições de amostra foram preparadas usando LCR artificial. Para confirmar a concentração do LoD estabelecida, a taxa de detecção necessária para todas as réplicas foi de $\geq 95\%$. Testes adicionais de amostras preparadas usando LCR clínico negativo foram conduzidos para avaliar a equivalência.

Foram usados, pelo menos, quatro lotes de cartuchos diferentes e, pelo menos, três QIAstat-Dx Analyzers diferentes para determinar o LoD de cada patógeno.

Os valores individuais de LoD para cada alvo do QIAstat-Dx ME Panel são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados do limite de detecção

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
VHS-1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VHS-2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	UFC/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Soroovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	UFC/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (encapsulado)	ATCC	3,16E+02	UFC/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	UFC/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	2,10E+04**	UFC/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M2092	ATCC	8,28E-02	UFC/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	UFC/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	3,38E+03	UFC/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	UFC/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	UFC/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	UFC/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	UFC/ml	31/31

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	UFC/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovírus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus A	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus A	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus B	Coxsackievírus A9, espécie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus C	Coxsackievírus A24. Cepa DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus D	EV 70, espécie D, cepa J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovírus D	Enterovírus D68. Cepa US/MO/ 14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Cepa: GS) Lisado	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotipo 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>	Serotipo D, Cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	2,21E+03	UFC/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	1,64E+02	UFC/ml	31/31

Patógeno	Cepa	Fornecedor	Concentração de LoD*	Unidades	Taxa de detecção
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	1,32E+04	UFC/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	UFC/ml	29/29

* O maior LoD é relatado.

** O maior LoD foi obtido no LCR artificial.

Inclusividade (reatividade analítica)

O estudo de Inclusividade (reatividade analítica) aumentou a lista de cepas de patógenos testados durante o estudo de limite de detecção (LoD) do QIAstat-Dx ME Panel para confirmar a reatividade do sistema de detecção na presença de diferentes cepas dos mesmos organismos com uma concentração próxima ou acima do respectivo limite de detecção.

Uma variedade de cepas clinicamente relevantes de cada organismo-alvo do QIAstat-Dx ME Panel (cepas de inclusividade) representando subtipos, cepas e serotipos de organismos com diversidade temporal e geográfica de cada analito foi incluída no estudo. A reatividade analítica (inclusividade) foi realizada em duas etapas:

- Testes in vitro: foram testadas amostras analíticas de cada alvo incluído no QIAstat-Dx ME Panel para avaliar a reatividade do ensaio. Foi incluída no estudo uma coleção de 187 amostras representativas de cepas, subtipos, serotipos e genótipos relevantes para os diferentes organismos (por exemplo, uma variedade de diferentes cepas de meningite/encefalite isoladas de todo o mundo e em diferentes anos civis) (Tabela 2). Todas as cepas de inclusividade testadas como parte do estudo foram detectadas pelo painel.
- Análise in silico: foi realizada uma análise in silico para fazer previsões de reatividade do ensaio de todas as sequências de oligonucleotídeos dos primers e da sonda incluídos no painel em comparação com bancos de dados de sequências publicamente disponíveis para detectar qualquer possível reação cruzada ou detecção inesperada de qualquer conjunto de primers. Além disso, as cepas indisponíveis para testes in vitro foram incluídas na análise in silico para

confirmar a inclusividade prevista das diferentes cepas dos mesmos organismos (Tabela 3). A análise in silico confirmou a inclusividade (nenhum padrão crítico causando um impacto negativo) para todas as cepas existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel, incluindo todos os subtipos relevantes definidos pelo organismo no painel.

Com base na análise in vitro e in silico, os primers e sondas do QIAstat-Dx ME Panel são inclusivos para cepas clinicamente prevalentes e relevantes de cada patógeno. Todas as cepas de inclusividade testadas como parte do estudo foram detectadas pelo painel. A inclusividade foi confirmada pela análise in silico (sem padrões críticos causando impacto negativo) para todas as cepas existentes dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel.

Tabela 2. Resultados de testes de inclusividade in vitro para todos os patógenos testados com o QIAstat-Dx ME Panel Assay. As cepas em negrito foram testadas nos estudos LoD

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa 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 O2:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotipo 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	Cepa Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O,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 [cepa AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	tipo b (encapsulado)	ATCC	10211	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Não tipável [cepa Rd [KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Não tipável [cepa 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo a [cepa AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo d [cepa AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo f [cepa GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo C [cepa C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cepa de Rab	ATCC	31512	0,3x
Listeria monocytogenes	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC	19115	1x
Listeria monocytogenes	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	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotipo 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2a. Cepa 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotipo 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotipo 4a	ATCC	19114	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	79 Eur. Serogrupo B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serogrupo C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Sequência com gene variante <i>ctrA</i>	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	Serogrupo A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupo B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<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. Serotipo III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotipo V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotipo III. Cepa de tipagem D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotipo IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Cepa de tipagem H36B – tipo Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Grupo B de Lancefield Tipo III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tipo 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Suécia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Tipo 3. Cepa [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 19A. Hungria 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 11A. Tipo 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotipo 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Vezez do LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colômbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotipo 5. SPN1439-106 [Colômbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotipo M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Tipo 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo A/C203 S de Lancefield	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupo a, tipo 12. Cepa de tipagem T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Tipo 6 brilhante)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Cepa FH do agente de Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Vezez do LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovírus	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovírus	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovírus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovírus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovírus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovírus	Espécie A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovírus	Espécie A, Serotipo EV-A71 (2003 isolado)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovírus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovírus	Enterovírus 71. Cepa H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovírus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovírus	Coxsackievírus A9, espécie B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovírus	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovírus	Espécie B, Echovírus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo CV-B1, Cepa Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovírus	Espécie B, Echovírus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovírus	Espécie B, Coxsackievírus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovírus	Echovírus 18. Cepa H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovírus	Coxsackievírus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovírus	Espécie B, Serotipo CV-B2. Cepa Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovírus	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovírus	Espécie C, Coxsackievírus A24. Cepa DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovírus	Espécie C, Coxsackievírus A21. Cepa Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve­zes do LoD
Enterovírus	Espécie C, A11-Bélgica-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovírus	Espécie C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovírus	Espécie C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovírus	Espécie C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Cepa H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovírus	Espécie C, CV-A21. Cepa H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovírus	Espécie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovírus	EV 70, espécie D, cepa J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovírus	Espécie D, D68. Cepa F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovírus	Espécie D, Tipo 68. Isolado de 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovírus	Espécie D, Grupo principal de tipo 68 (09/2014, isolado 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovírus	Espécie D, Enterovírus D68. Cepa US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
Cryptococcus gattii	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Veze do LoD
<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>	Serotipo C, cepa WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo D, cepa WM629, tipo VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii.Cepa 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>	Serotipo AD, cepa WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	tipo de cepa, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotipo A, cepa WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Virus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Virus herpes simplex 1	HF	ATCC	VR-260	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Ve­zes do LoD
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Vírus herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Vírus herpes simplex 1	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Vírus herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1x
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Vírus herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Vírus herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Vírus herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Vírus herpes simplex 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Vírus herpes simplex 2	G	ATCC	VR-734	1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Vírus herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Vírus herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Vírus herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Vírus herpes simplex 2	Isolado 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Vírus herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Vezez do LoD
Vírus herpes simplex 2	Isolado 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Citomegalovírus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovírus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovírus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovírus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovírus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovírus	Merlim	ATCC	VR-1590	0,1x
Herpes-vírus humano 6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Herpes-vírus humano 6	HHV-6A. (Cepa: GS) lisado	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Herpes-vírus humano 6	6a. Cepa U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Herpes-vírus humano 6	6B – cepa SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Herpes-vírus humano 6	6B – cepa HST	NCTC	0006111v	1x
Herpes-vírus humano 6	Cepa GS do vírus β-linfotrópico humano	ATCC	VR-2225	0,3x
Parechovírus humano	Serotipo 1. Cepa Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Parechovírus humano	Serotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovírus humano	tipo 3. Cepa US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Parechovírus humano	Parechovírus A3. Cepa US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x

Patógeno	Cepa/subtipo	Fornecedor	ID de catálogo	Vezes do LoD
Parechovírus humano	Serotipo 2. Cepa Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovírus humano	Serotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Vírus varicela-zoster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Vírus varicela-zoster	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Vírus varicela-zoster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Vírus varicela-zoster	Isolado A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Vírus varicela-zoster	Isolado B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Vírus varicela-zoster	Cepa 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Vírus varicela-zoster	Cepa 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Vírus varicela-zoster	Isolado D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabela 3. Inclusividade nos resultados de testes in silico.

Patógeno	Cepas/subtipos clinicamente relevantes detectados
<i>S. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
VHS-1	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
<i>M. pneumoniae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
<i>N. meningitidis</i>	Serotipos encapsulados (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotipo A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotipo D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipos B e C (<i>C. gattii</i> , incluindo todos os tipos moleculares VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas

Patógeno	Cepas/subtipos clinicamente relevantes detectados
CMV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
HPeV	Toda as cepas de Parechovírus humano A com uma sequência 5'-UTR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 e 19) disponível, incluindo echovírus 22 (HPeV 1) e echovírus 23 (HPeV 2). Ainda que existissem sequências poliproteicas para as cepas HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, não se encontrava disponível qualquer sequência 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipos 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>	Todos os serotipos encapsulados (a, b, c, d, e, f) e cepas não encapsuladas (não tipáveis, NTHi) incluindo a var. <i>H. aegyptius</i>
VHS-2	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
HEV	Coxsackievírus A (CV-A1 a CV-A24), coxsackievírus B (CV-B1 a CV-B6), Echovírus (E-1 a E-33), Enterovírus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 a EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovírus B (EV-B69, EV-B73 a EV-B75, EV-B79, EV-B80 a EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovírus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 a EV-C118), Enterovírus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovírus (PV-1 a PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas
<i>E. coli</i> K1	Cepas K1
VZV	Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas Nenhuma subclassificação biológica - todas as sequências genômicas disponíveis em bancos de dados foram detectadas

Exclusividade (especificidade analítica)

O estudo de especificidade analítica foi realizado por testes *in vitro* e análise *in silico* de modo a avaliar a potencial reatividade cruzada e exclusividade do QIAstat-Dx ME Panel. Foram testados organismos no painel para avaliar o potencial para reatividade cruzada dentro do painel, e foram testados organismos fora do painel para avaliar a reatividade cruzada com organismos não abrangidos pelo conteúdo do painel (exclusividade do painel). Os organismos fora do painel foram selecionados porque são clinicamente relevantes (colonizam o sistema nervoso central ou causam sintomas de meningite e/ou encefalite), são contaminantes comuns da flora cutânea ou de laboratório, são geneticamente semelhantes aos analitos no painel ou são microrganismos pelos quais grande parte da população pode ter sido infectada.

Resultados dos testes *in silico*

Os resultados da análise *in silico* realizada para todas as estruturas primer/sonda incluídas no QIAstat-Dx ME Panel indicaram ó potenciais reações cruzadas com alvos fora do painel (descritos na Tabela 4).

Tabela 4. Possíveis reações cruzadas da análise *in silico*.

Organismo fora do painel	Sinal no painel
<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 amyloletus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* O risco de reação cruzada *in silico* não foi confirmado pelos testes *in vitro*.

Resultados dos testes in vitro

Foi testada uma seleção de patógenos com potencial reatividade cruzada (testes fora do painel) para demonstrar o desempenho de especificidade analítica do QIAstat-Dx ME Panel para patógenos que possam estar presentes nas amostras clínicas, mas não estejam abrangidos pelo conteúdo do painel. Além disso, a especificidade e a ausência de reatividade cruzada com patógenos incluídos no QIAstat-Dx ME Panel foram avaliadas com títulos altos (testes no painel).

As amostras (20 cepas no painel e 109 cepas fora do painel) foram preparadas adicionando organismos com potencial de reação cruzada à matriz artificial de LCR a 10⁵ TCID₅₀/ml para alvos virais, 10⁵ UFC/ml para alvos fúngicos e 10⁶ UFC/ml para alvos bacterianos, ou na maior concentração possível com base no estoque do organismo.

Todas as cepas testadas para exclusividade estão detalhadas na Tabela 5a e na Tabela 5b.

Tabela 5a. Lista de patógenos de especificidade analítica (exclusividade) testados no painel

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Bactérias	<i>Escherichia coli</i> K1	Cepa C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [cepa AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Cepa Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotipo 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; Serotipo M1	Zeptomatrix 0804351
Vírus	Citomegalovírus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovírus A	A6, espécie A. Cepa Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovírus C	Coxsackievírus A17, espécie C. Cepa G-12	ATCC VR-1023

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	Enterovírus D	Enterovírus D68. Cepa US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Vírus herpes simplex 2	VHS-2. (Cepa: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Herpes-vírus humano 6	HHV-6B. (Cepa: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Parechovírus humano	Serotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Vírus varicela-zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Fungos (levedura)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotipo B, cepa R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabela 5b. Lista de patógenos de especificidade analítica fora do painel (exclusividade) testados

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Bactérias	<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 [cepa Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) 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> (não 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 [Suécia 15A-25]	ATCC BAA-661

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus para-haemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<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>Propionibacterium 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

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cepa 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
	<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>	Cepa de agrupamento C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Isolado clínico	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	Adenovírus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovírus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
Vírus	Adenovírus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovírus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovírus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Poliomavírus BK	N/A	ATCC VR-837
	Coronavírus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavírus NL63	NL63 (Amsterdã I)	BEI Resources NR-470
	Coronavírus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Vírus da dengue (Tipo 2)*	Nova Guiné C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Vírus Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
	Vírus da Hepatite B (VHB)*	N/A	ZeptoMetrix 0810031C
	Vírus da Hepatite C (VHC)*	N/A	ZeptoMetrix 0810032C
	Herpes-vírus humano 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Herpes-vírus humano 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF
	Vírus da imunodeficiência humana*	RNA quantitativo sintético do vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD
	Rinovírus humano A1b	2060	ATCC VR-1559
	Rinovírus humano A16	11757	ATCC VR-283
	Rinovírus humano B3	FEB	ATCC VR-483
	Rinovírus humano 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/Califórnia/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virgínia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavírus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Vírus do sarampo	Edmonston	ATCC VR-24
	Vírus da papeira	Jones	ATCC VR-1438
	Vírus do Nilo Ocidental*	1986	ATCC VR-3274SD
	Vírus Parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Vírus Parainfluenza 4	N/A	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovírus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Vírus sincicial respiratório	A2	ATCC VR-1540
	Rotavírus	RRV (Rhesus Rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Vírus da rubéola	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Vírus da encefalite de Saint Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

Tipo	Patógeno	Cepa	Fonte
Fungos (levedura)	<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 lusitanae</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
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</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	Coleção Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Fungos	<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
	<i>Naegleria fowleri</i> *	DNA genômico de <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
Parasita	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupo 2	ATCC 50611

* DNA sintético quantitativo ou material inativado utilizado devido à classificação do patógeno no grupo de risco III.

** Maior concentração possível devido a restrições de estoque.

Todos os patógenos no painel resultaram em detecção específica, e todos os patógenos fora do painel testados apresentaram um resultado negativo e nenhuma reatividade cruzada foi observada no QIAstat-Dx ME Panel, exceto para os patógenos mostrados na tabela abaixo (Tabela 6). Os patógenos que apresentaram reatividade cruzada com o painel, assim como a concentração mais baixa a que foi detectada a reatividade cruzada, encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Amostras mostrando reatividade cruzada com o QIAstat-Dx ME Panel

Alvo do QIAstat-Dx ME Panel	Organismo com potencial reatividade cruzada	Concentração de reação cruzada reivindicada nas instruções de uso
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥1,00E+04 UFC/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 UFC/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 UFC/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 UFC/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥1,00E+01 UFC/ml

Coinfecções

Foram testadas amostras combinadas contendo uma mistura de dois alvos diferentes fortificadas em concentrações baixas e altas em LCR artificial. A seleção de bactérias, vírus e leveduras patogênicas e combinações de alvos testados foi baseada na relevância clínica. Foram testadas três réplicas por amostra.

Testes de coinfecções demonstraram que quando pelo menos dois patógenos do QIAstat-Dx ME Panel de concentrações diferentes estão presentes simultaneamente em uma amostra, todos os alvos podem ser detectados pelo ensaio. Um resumo das misturas finais de coinfecção em que o Analito Positivo Alto não inibe o Analito Positivo Baixo é mostrado na Tabela 7.

Tabela 7. Misturas de coinfeção testadas onde a concentração do Analito Positivo Alto não inibe o Analito Positivo Baixo.

Analito positivo baixo		Analito positivo alto	
Patógeno	Concentração	Patógeno	Concentração
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 UFC/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 ufc/ml	VHS-1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	VHS-2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 ufc/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 ufc/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	Citomegalovírus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 ufc/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 ufc/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 ufc/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 ufc/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 ufc/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 UFC/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 ufc/ml	Enterovírus	1,00E+05

Analito positivo baixo		Analito positivo alto	
Patógeno	Concentração	Patógeno	Concentração
			TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovírus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	VHS-1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 ufc/ml	VHS-2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
VHS-2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 UFC/ml

Reprodutibilidade

Para a avaliação da reprodutibilidade, foi seguido um esquema com vários locais, testando as amostras negativas e positivas em três locais de estudo diferentes com diversas variáveis do fluxo de trabalho, tais como os locais, dias, instrumentos, operadores e lotes de cartuchos que poderiam ter um impacto na precisão do sistema. As amostras negativas consistiam em LCR artificial. As amostras combinadas positivas consistiam em LCR artificial fortificado com um painel representativo de patógenos abrangendo todos os tipos de organismos visados pelo QIAstat-Dx ME Panel (ou seja, vírus de RNA, bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas e leveduras) no limite de detecção (1x LoD) e a 3x LoD. Para cada local, o teste foi realizado em 5 dias não consecutivos por mistura com 6 réplicas por dia por mistura (levando a um total de 90 réplicas por alvo, concentração e local), com no mínimo 9 QIAstat-Dx Analyzers diferentes por local e pelo menos 3 operadores em cada dia de teste.

Os testes de reprodutibilidade foram desenvolvidos para avaliar as variáveis críticas que podem afetar o desempenho do QIAstat-Dx ME Panel no contexto de seu uso previsto e de rotina.

Tabela 8 resume os resultados para concentrações de 3x LoD e 1x LoD, onde se observa que a taxa de detecção para todos os alvos foi de 100% e ≥98%, respectivamente. Todas as amostras negativas retornaram uma chamada negativa 100% das vezes.

Tabela 8. Proporção de resultados de reprodutibilidade verdadeiramente positivos em 1x LoD e 3x LoD.

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
Cryptococcus neoformans/gattii	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%
		Todos	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enterovírus	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%
		Todos	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Escherichia coli K1	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Variáveis de agrupamento	Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral		
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Virus 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%
		Todos	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Listeria monocytogenes	1x LoD	1	29/20	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Mycoplasma pneumoniae	1x LoD	1	29/20	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Todos	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Variáveis de agrupamento		Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Local	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Streptococcus agalactiae</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%
		Todos	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%
		Todos	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Repetibilidade

Para o estudo de repetibilidade, o mesmo painel de amostras foi testado seguindo um esquema de local único. Os testes de repetibilidade foram desenvolvidos para avaliar a precisão do QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sob condições (intralaboratoriais) semelhantes. O estudo de repetibilidade foi avaliado com as mesmas amostras usadas para os testes de reprodutibilidade usando o Local 1.

Tabela 9 resume os resultados para concentrações de 3x LoD e 1x LoD, onde se observa que a taxa de detecção para todos os alvos foi ≥98% e ≥93%, respectivamente. Todas as amostras negativas retornaram uma chamada negativa 100% das vezes.

Tabela 9. Proporção de resultados de repetibilidade verdadeiramente positivos em 1x LoD e 3x LoD.

Variáveis de agrupamento		Proporção		Limite de confiança de 95% bilateral	
Alvo	Concentração	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<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%
Enterovírus	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Variáveis de agrupamento	Proporção			Limite de confiança de 95% bilateral	
	Concentração	Fração	Porcentagem	Inferior	Superior
<i>Escherichia coli</i> K1	1x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Vírus herpes simplex 2	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

Realizou-se um estudo de carryover para avaliar a ocorrência potencial de contaminação cruzada entre execuções consecutivas ao usar o QIAstat-Dx ME Panel no QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Amostras de LCR patogênico com amostras alternadas altamente positivas (10^4 – 10^6 organismo/ml) e negativas foram analisadas em dois instrumentos QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Não foi observado carryover entre amostras no QIAstat-Dx ME Panel, o que demonstra que a estrutura do sistema, assim como as práticas de testagem e manipulação de amostras recomendadas, são eficazes na prevenção de resultados inesperados devido ao carryover ou à contaminação cruzada entre amostras.

Substâncias interferentes (especificidade analítica)

Foi avaliado o efeito de possíveis substâncias interferentes na detectabilidade dos organismos do QIAstat-Dx ME Panel. As substâncias testadas no estudo incluíram substâncias endógenas e exógenas que são geralmente encontradas e/ou introduzidas em espécimes de LCR durante a coleta de espécimes.

Todos os organismos alvo do QIAstat-Dx ME Panel foram testados a 3x LoD em uma matriz de LCR artificial e os testes foram realizados em triplicados. As possíveis substâncias interferentes foram fortificadas nas amostras em um nível previsto como superior à concentração da substância eventualmente encontrada em uma amostra de LCR.

Todas as substâncias endógenas e exógenas potencialmente interferentes foram avaliadas, sendo confirmado que não interferem com qualquer ensaio-alvo do painel em concentrações potencialmente encontradas em amostras clínicas. A lixívia e o gDNA foram as exceções, sendo que a interferência foi observada e, como tal, foi determinada a concentração mais baixa da substância que causa interferência.

Os resultados dos testes de substâncias interferentes são fornecidos na Tabela 10.

Tabela 10. Resumo dos resultados dos testes de substâncias interferentes.

Substância testada	Concentração testada	Resultado
Substâncias endógenas		
Sangue humano	10 % (v/v)	Sem interferência
gDNA	20 µg/mL	Interferência
	2,0 µg/mL	Sem interferência
D(+)-Glucose	10 mg/mL	Sem interferência
L-lactato (Na)	2,2 mg/mL	Sem interferência
Imunoglobulina G (humana)	20 mg/mL	Sem interferência
Albumina (humana)	30 mg/mL	Sem interferência
Células mononucleares do sangue periférico	10.000 células/µl	Sem interferência
Substâncias exógenas		
Clorexidina	0,4 % (w/v)	Sem interferência
Etanol	7 % (v/v)	Sem interferência
	1 % (v/v)	Interferência
Hipoclorito de sódio (água sanitária)	0,1 % (v/v)	Interferência
	0,01 % (v/v)	Sem interferência
Aciclovir	69 µg/mL	Sem interferência
Anfotericina B	5,1 µg/mL	Sem interferência

Substância testada	Concentração testada	Resultado
Ampicilina	210 µg/ml	Sem interferência
Ceftriaxona	840 µg/ml	Sem interferência
Cefotaxima	645 µg/ml	Sem interferência
Ganciclovir	25 µg/ml	Sem interferência
Gentamicina	30 µg/ml	Sem interferência
Meropenem	339 µg/ml	Sem interferência
Vancomicina	180 µg/ml	Sem interferência
Voriconazol	11 µg/ml	Sem interferência
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Sem interferência

Microrganismos não-alvo

Vírus Epstein-Barr	1,00E+05 cp/ml	Sem interferência
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /ml	Sem interferência
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06 UFC/ml	Sem interferência
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 UFC/ml	Sem interferência
<i>Escherichia coli</i> (não K1)	1,00E+06 UFC/ml	Sem interferência
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 UFC/ml	Sem interferência
Vírus do sarampo	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Sem interferência

Nota: Todos os solventes ou tampões usados na preparação de substâncias interferentes também foram testados para possível interferência, que não foi verificada.

Apêndice 2: Desempenho clínico

O desempenho clínico apresentado abaixo foi demonstrado usando o QIAstat-Dx Analyzer 1.0. O QIAstat-Dx Analyzer 2.0 usa os mesmos módulos analíticos do QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Portanto, o desempenho não é afetado pelo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

As características de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel foram avaliadas por um estudo multicêntrico, observacional, prospectivo e retrospectivo de desempenho clínico, testando amostras residuais de fluido cefalorraquidiano (LCR) fresco e congelado obtidas por punção lombar de pacientes com sinais e sintomas de meningite e/ou encefalite. O estudo foi

conduzido em 13 locais de estudo geograficamente diversos: 10 (dez) locais nos EUA e 3 (três) locais europeus.

Entre março de 2022 e março de 2023, um total de 1.737 amostras prospectivas de LCR residual foram incluídas no estudo clínico. Destes, 205 foram retirados. O motivo mais comum para retirada de amostras foi a inelegibilidade. Além disso, algumas amostras prospectivas não puderam ser incluídas na análise de concordância devido à falta de dados. O conjunto de dados final consistiu em 1526 espécimes prospectivos, dos quais 553 (36,2%) foram congelados antes do teste e 973 (63,8%) foram testados frescos (Tabela 11).

Tabela 11. Resumo demográfico para amostras prospectivas para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

Grupo de amostra	Variável	Subgrupo	N	%
Prospectivo fresco	Faixa etária	<1 ano	136	14,0
		1-17 anos	87	8,9
		18-44 anos	284	29,2
		45-64 anos	267	27,4
		65-84 anos	187	19,2
		≥85 anos de idade	11	1,1
		Desconhecida	1	0,1
	Sexo	Feminino	498	51,2
		Masculino	475	48,8
Prospectivo congelado	Faixa etária	<1 ano	27	4,9
		1-17 anos	41	7,4
		18-44 anos	133	24,1
		45-64 anos	175	31,6
		65-84 anos	156	28,2
		≥85 anos de idade	20	3,6
		Desconhecida	1	0,2

Grupo de amostra	Variável	Subgrupo	N	%
	Sexo	Feminino	271	49,0
		Masculino	281	50,8
		Indisponível	1	0,2

Amostras residuais de LCR foram testadas com o QIAstat-Dx ME Panel e dois tipos de métodos comparadores (um comparador molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e duas PCRs de ponto final validadas seguidas de sequenciamento bidirecional (BDS) para alvos selecionados). Todos os alvos foram comparados ao método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE, exceto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae*, que foram comparados a dois PCRs de ponto final validados, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados (Tabela 12). O padrão de teste de cuidado variou em todos os locais, mas incluiu cultura bacteriana, PCR, métodos moleculares/com marcação CE aprovados pela FDA e triagem e cultura de antígeno *Cryptococcus*. Os resultados da cultura do padrão de atendimento foram coletados para permitir uma avaliação da sensibilidade e especificidade clínicas e foram investigados em casos de resultados discordantes. Testes de discordância também foram realizados usando ensaios de PCR simples desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados.

Todas as amostras foram testadas em relação ao comparador molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE. No entanto, o número de amostras testadas em relação a cada conjunto de dois PCRs de ponto final validados, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados, foi menor devido a restrições de volume do LCR. Um total de 1524 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação a um comparador molecular aprovado pela FDA. Um total de 1372 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Mycoplasma pneumoniae* seguido por BDS. Um total de 1373 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pneumoniae* seguido por BDS. Um total de 1.291 espécimes coletados prospectivamente foram avaliados em relação ao ponto final validado x 2 PCR para *Streptococcus pyogenes* seguido por BDS.

Tabela 12. Métodos comparativos para a avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

Alvos	Método comparativo
<i>Escherichia coli</i> K1	Teste molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis (encapsulada)</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ponto final validado x2 PCR seguido de BDS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Herpes-vírus humano 6	Teste molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE
Enterovírus	
Parechovírus humano	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (Não diferenciado)	
Citomegalovírus	
Vírus herpes simplex 1	
Vírus herpes simplex 2	
Vírus varicela-zoster	

Vários analitos no QIAstat-Dx ME Panel foram de baixa prevalência e não foram encontrados em números suficientemente grandes durante o estudo prospectivo para demonstrar adequadamente o desempenho clínico. Para complementar os resultados do estudo clínico prospectivo, foi realizada uma avaliação de espécimes retrospectivos positivos arquivados e congelados. Os espécimes selecionados para teste apresentaram resultado positivo anteriormente para um dos alvos do QIAstat-Dx ME Panel usando o método padrão de tratamento do laboratório clínico. Os testes de espécimes arquivados foram misturados com os testes de espécimes prospectivos nos locais clínicos para garantir o cegamento. Um total de 195 espécimes arquivados retrospectivamente foram incluídos no estudo. Cinquenta e cinco (55) espécimes arquivados foram excluídos da análise. Um total de 140 espécimes arquivados avaliáveis foram usados na análise para apoiar a avaliação de desempenho do QIAstat-Dx ME Panel e a Tabela 13 fornece um resumo das informações demográficas dos espécimes arquivados.

Tabela 13. Resumo demográfico de espécimes arquivados avaliáveis para avaliação clínica do QIAstat-Dx ME Panel

Grupo de amostra	Variável	Subgrupo	N	%
Arquivado	Faixa etária	<1 ano	13	9,3
		1-17 anos	14	10,0
		18-44 anos	34	24,3
		45-64 anos	32	22,9
		65-84 anos	39	27,9
		≥85 anos de idade	8	5,7
	Sexo	Feminino	78	55,7
		Masculino	62	44,3

No total, 1 666 espécimes (1 526 coletados prospectivamente e 140 espécimes arquivados pré-selecionados) foram avaliados no estudo clínico.

A sensibilidade ou porcentagem de concordância positiva (PPA) e a especificidade ou porcentagem de concordância negativa (NPA) foram calculadas para os estudos clínicos prospectivos e retrospectivos combinados.

A Sensibilidade clínica ou Porcentagem de concordância positiva (PPA) foi calculada como $100\% \times (TP/[TP + FN])$. Verdadeiro-positivo (TP) indica que tanto o QIAstat-Dx ME Panel quanto o método comparador têm um resultado positivo para o patógeno específico. Falso-negativo (FN) indica que o resultado do QIAstat-Dx é negativo, enquanto o resultado do comparador é positivo para o patógeno específico. A Especificidade ou Porcentagem de concordância negativa (NPA) foi calculada como $100\% \times (TN/[TN + FP])$. Verdadeiro-negativo (TN) indica que tanto o QIAstat-Dx Panel quanto o método comparador têm resultados negativos para o patógeno específico. Falso-positivo (FP) indica que o resultado do QIAstat-Dx Panel é positivo para o patógeno específico, mas o resultado do comparador é negativo. Foram calculados os intervalos de confiança de 95% bilaterais.

A porcentagem de concordância positiva e a porcentagem de concordância negativa do QIAstat-Dx ME Panel em relação aos métodos comparadores para amostras clínicas (prospectivas e arquivadas) são apresentadas por analito na Tabela 14.

Tabela 14. Desempenho de amostras clínicas do QIAstat-Dx ME Panel

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Geral						
Geral	222/260	85,4%	80,6%-89,2%	25712/25736	99,9%	99,9%-99,9%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%-90,3%	1658/1658	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%-98,4%	1650/1653	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%-96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 / 0	N/A	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%-99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 / 0	N/A	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%-100,0%
Geral (Bactérias)	46/50	92,0%	81,2%-96,8%	12624/12634	99,9%	99,9%-100,0%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%-88,2%	1656/1659	99,8%	99,5%-99,9%
Enterovírus (EV)	31/33	93,9%	80,4%-98,3%	1630/1631	99,9%	99,7%-100,0%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	10/12	83,3%	55,2%-95,3%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/36	80,6%	65,0%-90,2%	1627/1628	99,9%	99,7%-100,0%

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Parechovírus humano (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%-78,5%	1655/1656	99,9%	99,7%-100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%-92,7%	1628/1634	99,6%	99,2%-99,8%
Vírus varicela-zoster	62/71	87,3%	77,6%-93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%-100,0%
Geral (Vírus)	164/195	84,1%	78,3%-88,6%	11441/11453	99,9%	99,8%-99,9%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i>/<i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	12/15	80,0%	54,8%-93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%-100,0%
Fungos e levedura em geral	12/15	80,0%	54,8%-93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%-100,0%

Testes de resolução foram realizados em amostras nas quais houve discordância entre o QIAstat-Dx ME Panel e os resultados do método comparador, caso houvesse volume suficiente para as amostras. O método de resolução foi a comparação com os resultados dos testes padrão de tratamento ou o uso de ensaios de PCR únicos desenvolvidos em laboratório, seguidos de sequenciamento bidirecional para alvos selecionados.

A porcentagem de concordância positiva e a porcentagem de concordância negativa do QIAstat-Dx ME Panel em relação ao comparador após resolução discrepante são apresentadas pelo analito na Tabela 15.

Tabela 15. Desempenho de amostras clínicas do QIAstat-Dx ME Panel após resolução discrepante.

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1660/1660	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1651/1654	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%-96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 / 0	N/A	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%-99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 / 0	N/A	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%-100,0%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%-100,0%	1658/1661	99,8%	99,5%-99,9%
Enterovírus (EV)	31/31	100,0%	89,0%-100,0%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%-100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Parechovírus humano (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%-90,3%	1657/1658	99,9%	99,7%-100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%-99,9%
Vírus varicela-zoster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%-100,0%

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1650/1652	99,9%	99,6%-100,0%
Geral	223/234	95,3%	91,8%-97,4%	25739/25762	99,9%	99,9%-99,9%

Sensibilidade e especificidade clínicas determinadas em relação à cultura

A medida de desempenho de sensibilidade e especificidade foi calculada apenas para analitos bacterianos e fúngicos para os quais os resultados padrão-ouro da cultura do LCR estavam disponíveis no padrão de tratamento para espécimes clínicos prospectivos e arquivados. Esses dados foram usados em cálculos de desempenho adicionais descritos em Tabela 16.

Tabela 16. Comparação de culturas bacterianas ou fúngicas para sensibilidade e especificidade diagnóstica para todas as amostras clínicas.

Patógeno	Sensibilidade (comparado à cultura)			Especificidade (comparado à cultura)		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8%-93,9%	1125/1126	99,9%	99,5%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1122/1125	99,7%	99,2%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1%-95,4%	1125/1125	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 / 0	N/A	N/A	1129/1129	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada) ^d	2/2	100,0%	34,2%-100,0%	1124/1127	99,7%	99,2%-99,9%

Patógeno	Sensibilidade (comparado à cultura)			Especificidade (comparado à cultura)		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1126/ 1127	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1118/ 1126	99,3%	98,6%- 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0 / 0	N/A	N/A	1128/ 1129	99,9%	99,5%- 100,0%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado) ^h	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	155/157	98,7%	95,5%- 99,6%

^a Uma amostra falso-negativa de *Escherichia coli* K1 também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e também apresentou um resultado negativo. Não havia volume restante para testar a amostra com o PCR/BDS validado. Houve uma amostra falso-positiva de *Escherichia coli* K1 que foi relatada como positiva em um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE.

^b Houve três resultados falso-positivos para *Haemophilus influenzae*, duas amostras retornaram resultados negativos com um ensaio molecular e PCR/BDS liberados pela FDA/marcado pela CE. Uma amostra retornou um resultado positivo no ensaio molecular aprovado pela FDA/marcação CE.

^c O único falso-negativo de *Listeria monocytogenes* retornou um resultado positivo quando testado com um ensaio SoC LDT, mas retornou um resultado negativo com o ensaio PCR/BDS validado.

^d Houve 3 amostras de *Neisseria meningitidis* [encapsuladas] falso-positivas quando comparadas à cultura, uma retornou um resultado negativo com um LDT SoC, um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e o ensaio PCR/BDS validado. Um retornou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/marcação CE e Soc LDT, porém não havia volume restante para completar o ensaio PCR/BDS validado. A amostra restante testou positivo na cultura bacteriana, mas foi identificada apenas como um diplococo gram-negativo. Um método molecular aprovado pela FDA/marcação CE relatou um resultado positivo para esse patógeno. No entanto, não havia volume restante para concluir o ensaio PCR/BDS validado.

^e Houve uma amostra falso-positiva quando comparada com cultura bacteriana, que retornou um resultado positivo com um método molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE, portanto, o teste PCR/BDS não foi realizado.

- ^f Houve oito resultados falso-positivos quando comparados com a cultura bacteriana. Para duas amostras não havia resultado de PCR/BDS comparador disponível. O teste de cinco amostras usando o método comparador PCR/BDS validado retornou resultados negativos, e uma amostra foi positiva usando o método comparador PCR/BDS validado.
- ^g Houve um resultado falso-positivo quando comparado com cultura bacteriana; a amostra foi testada com o ensaio comparador PCR/BDS validado, mas retornou um resultado inconclusivo.
- ^h Houve duas amostras falso-positivas, uma amostra que deu negativo para cultura fúngica, também foi testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcação CE e retornou um resultado positivo. O teste de antígeno criptocócico não foi realizado para esta amostra no momento da coleta. A segunda amostra falso-positiva apresentou um resultado negativo quando testada com um ensaio molecular aprovado pela FDA/marcado pela CE e também foi negativa no teste de antígeno criptocócico SoC.

Resumo da coinfeção

Entre as 1.667 amostras não retiradas com um resultado QIAstat-Dx válido, 245 amostras (14,7%) relataram resultados positivos para pelo menos um analito, enquanto as 1.422 (85,3%) restantes foram negativas. No total, 6 amostras positivas apresentaram múltiplas detecções. Cada detecção múltipla continha dois organismos e eles são resumidos em Tabela 17.

Tabela 17. Combinações de coinfeções conforme determinado pelo QIAstat-Dx ME Panel.

Resultado do QIAstat-Dx ME	Nº de amostras
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2) + Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	2
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + vírus varicela-zoster	1

Taxa de sucesso dos testes do QIAstat-Dx ME Panel

No total, 26 de 977 (2,7%) espécimes frescos prospectivos, 7 de 555 (1,3%) espécimes congelados prospectivos e 3 de 176 (1,7%) espécimes arquivados falharam nos testes iniciais. Todas as amostras, exceto 5 (3 prospectivas frescas e 2 prospectivas congeladas), foram testadas novamente e obtiveram sucesso após o novo teste, resultando em uma taxa de sucesso final de 99,7% para amostras prospectivas frescas, 99,6% para amostras prospectivas congeladas e 100,0% para amostras arquivadas.

Teste de amostras artificiais

Testes de espécimes artificiais foram necessários para todos os alvos no painel, pois não houve espécimes positivos suficientes obtidos de esforços de coleta prospectiva e arquivada. Espécimes artificiais foram preparados adicionando cinco diferentes cepas quantificadas representativas da diversidade genética de cada patógeno. Para cada patógeno, a concentração de LoD foi fabricada em 2x (pelo menos 50%) e 5x LoD adicionada em amostras individuais únicas de LCR negativo triadas. Amostras artificiais foram testadas juntamente com amostras negativas de forma cega. Os resultados estão resumidos na Tabela 18.

Tabela 18. Resumo de desempenho de amostra artificial do QIAstat-Dx ME Panel.

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<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%
	Total	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%
	Total	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%
	Total	85/87	97,7%	92,0%	99,4%

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Total	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%
	Total	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	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%
	Total	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovírus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovírus (EV)	2x LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	2x LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5x LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Total	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Parechovírus humano (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Total	85/87	97,7%	92,0%	99,4%

Patógeno	Nível de concentração	Frequência de resultados positivos	Proporção (%) de resultados positivos	Limite de confiança de 95% inferior	Limite de confiança de 95% superior
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	2x LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Total	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

A proporção de resultados positivos foi ≥95% para todas as amostras artificiais preparadas 2xLoD e 5xLoD em todos os analitos testados.

Desempenho do QIAstat-Dx ME Panel em todos os tipos de espécimes

Os resultados para todos os patógenos-alvo obtidos durante os testes de amostras clínicas nos estudos prospectivos e retrospectivos após a resolução discordante e o teste de amostras forjadas combinados estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Desempenho do QIAstat-Dx ME Panel por analito em todos os tipos de espécimes.

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Painel geral	1356/1388	97,7%	96,8%-98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%-99,9%
Bactérias						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%-100,0%	2720/2724	99,9%	99,6%-99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%-100,0%	2703/2710	99,7%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%-98,9%	2722/2722	100,0%	99,9%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%-99,8%	2545/2545	100,0%	99,8%-100,0%

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
<i>Neisseria meningitidis</i> (encapsulada)	89/92	96,7%	90,8%-98,9%	2720/2721	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%-100,0%	2710/2714	99,9%	99,6%-99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%-99,5%	2516/2522	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%-99,4%	2461/2461	100,0%	99,8%-100,0%
Geral (Bactérias)	748/759	98,6%	97,4%-99,2%	21097/21119	99,9%	99,8%-99,9%
Vírus						
Citomegalovírus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%-98,3%	2718/2721	99,9%	99,7%-100,0%
Enterovírus (EV)	118/119	99,2%	95,4%-99,9%	2690/2695	99,8%	99,6%-99,9%
Vírus herpes simplex 1 (VHS-1)	105/109	96,3%	90,9%-98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%-100,0%
Vírus herpes simplex 2 (VHS-2)	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	2780/2782	99,9%	99,7%-100,0%
Parechovírus humano (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%-98,3%	2719/2720	100,0%	99,8%-100,0%
Herpes-vírus humano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	2773/2785	99,6%	99,2%-99,8%
Vírus varicela-zoster	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%-100,0%
Geral (Vírus)	517/538	96,1%	94,1%-97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%-99,9%
Fungos e levedura						
<i>Cryptococcus gattii</i>/<i>Cryptococcus neoformans</i> (não diferenciado)	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%-100,0%

Patógeno	Porcentagem de concordância positiva			Porcentagem de concordância negativa		
	TP/TP+FN	%	IC de 95%	TN/TN+FP	%	IC de 95%
Fungos e levedura em geral	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%-100,0%

A PPA específica do alvo foi $\geq 95\%$ para todos os analitos do QIAstat-Dx ME Panel ao avaliar o desempenho em espécimes arquivados prospectivos, retrospectivos e artificiais, exceto para a PPA do vírus herpes simplex 2 (VHS-2), herpes-vírus humano 6 (HHV-6) e vírus varicela-zoster, que foram 93,5%, 92,9% e 93,9%, respectivamente. O NPA foi $\geq 98,5\%$ para todos os analitos do QIAstat-Dx ME Panel.

Conclusão

O QIAstat-Dx ME Panel demonstrou características robustas de desempenho clínico para auxiliar no diagnóstico de agentes específicos de meningite e/ou encefalite. Os resultados devem ser usados em conjunto com outros dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.