

## Test Aptima Combo 2™ (Panther™ System)

Istruzioni per l'uso  
Per uso diagnostico *in vitro*  
Solo per l'esportazione dagli U.S.A.

<b>Informazioni generali</b> .....	<b>2</b>
Uso previsto .....	2
Sintesi e spiegazione dell'analisi .....	2
Principi della procedura .....	3
Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni .....	4
Avvertenze e precauzioni .....	4
Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti .....	7
Raccolta e conservazione dei campioni .....	9
<b>Panther System</b> .....	<b>11</b>
Reagenti e materiali forniti .....	11
Materiali richiesti ma disponibili separatamente .....	12
Materiali opzionali .....	13
Procedura di analisi del Panther System .....	14
Note procedurali .....	17
<b>Interpretazione dell'analisi – Risultati CQ/paziente</b> .....	<b>18</b>
<b>Restrizioni</b> .....	<b>21</b>
<b>Valori attesi</b> .....	<b>23</b>
Prevalenza .....	23
Valori predittivi positivi e negativi per tassi di prevalenza ipotetici .....	26
<b>Prestazioni cliniche</b> .....	<b>29</b>
Studio clinico 1. Studio clinico su campioni di tampone vaginale, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, campioni di tampone endocervicale femminile e campioni di tampone uretrale maschile .....	29
Studio clinico 2. Studio clinico sui campioni di urina maschile .....	30
Studio clinico 3. Studio clinico sui campioni di urina femminile .....	31
Studio clinico 4. Studio clinico su campioni di tampone della gola e rettale .....	32
Prestazioni cliniche dei tamponi della gola e rettale raccolti dai pazienti .....	50
Distribuzione delle RLU dei controlli Aptima Combo 2 .....	50
<b>Prestazioni analitiche</b> .....	<b>52</b>
Studio sulla sensibilità analitica .....	52
Studio sulla specificità analitica .....	52
Sostanze interferenti .....	54
Studio sulla precisione all'interno del laboratorio .....	55
Studi sulla riproducibilità .....	56
Studi sulla contaminazione crociata per il Panther System .....	58
Studio sulla concordanza dei campioni clinici .....	59
Studi sulla stabilità dei campioni .....	59
<b>Bibliografia</b> .....	<b>61</b>
<b>Recapiti e Cronologia delle revisioni</b> .....	<b>63</b>

## Informazioni generali

### Uso previsto

Aptima Combo 2™ è un test con sonda di acido nucleico per l'amplificazione del target, che utilizza la cattura del target per il rilevamento qualitativo e la differenziazione *in vitro* dell'RNA ribosomiale (rRNA) derivante da *Chlamydia trachomatis* (CT) e/o *Neisseria gonorrhoeae* (GC), come ausilio nella diagnosi di malattie clamidiali e/o gonococciche mediante il sistema Panther™, come specificato.

Sul sistema Panther, il test può essere usato per analizzare i campioni elencati di seguito, prelevati da soggetti sia sintomatici sia asintomatici: campioni di tampone endocervicale, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt™, campioni di tampone vaginale, della gola, rettale e uretrale maschile raccolti da un medico; campioni di tampone vaginale, della gola e rettale, e campioni di urina femminile e maschile raccolti dal paziente<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> I campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente rappresentano un'opzione di screening per le donne, laddove non sia altrimenti indicato un esame pelvico.

### Sintesi e spiegazione dell'analisi

Le infezioni da *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (GC) sono due tra le infezioni trasmesse per via sessuale più comuni al mondo. Solo negli Stati Uniti, nel 2019, è stato riportato presso i Centri per il controllo delle malattie (Centers for Disease Control - CDC) un totale di 1.808.703 casi di infezione da CT (552,8 casi su 100.000 individui) e di 616.392 casi di infezione da GC (188,4 casi su 100.000 individui) (8). Le linee guida per il trattamento delle MTS dei CDC includono raccomandazioni inerenti ad analisi e screening per CT e GC, e forniscono indicazioni sulla metodologia e sulla frequenza di queste analisi, nonché sui tipi di campione, per specifiche popolazioni di pazienti.

I batteri della clamidia sono non mobili, Gram-negativi, intracellulari obbligati. La serie CT si compone di almeno quindici sierotipi (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 e L3) che possono causare malattie negli esseri umani (43). I sierotipi da D a K sono la causa principale delle infezioni genitali clamidiali negli uomini e nelle donne (34). La *C. trachomatis* può causare uretrite non gonococcica, epididimite, proctite, cervicite, salpingite acuta e malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease - PID) (4, 22, 36, 37). Le infezioni da *C. trachomatis* sono spesso asintomatiche sia nell'uomo sia nella donna. I bambini nati da madri infette sono significativamente a più elevato rischio di congiuntivite da inclusi e polmonite da clamidia (2, 16, 35).

Tradizionalmente, sono stati usati svariati metodi per il rilevamento della CT in laboratorio clinico, inclusi coltura cellulare, analisi diretta con anticorpo fluorescente e dosaggio immunoenzimatico. Metodologie più recenti per il rilevamento della CT includono test diretti con sonda di DNA e test con sonda di DNA per test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT). La coltura cellulare era un tempo considerata il "gold standard" per il rilevamento della CT. La coltura è piuttosto specifica, ma pubblicazioni scientifiche hanno dimostrato che le tecnologie con sonda di DNA per test NAAT hanno una più elevata sensibilità clinica rispetto alla coltura (3, 12, 24, 39).

*N. gonorrhoeae* è l'agente eziologico della malattia gonococcica. I diplococchi della *N. gonorrhoeae* sono non mobili, Gram-negativi. La maggior parte delle infezioni gonococciche sono infezioni senza complicazioni del tratto genitale inferiore e possono essere asintomatiche. Tuttavia, le donne non trattate possono sviluppare la PID, che a sua volta può manifestarsi sotto forma di endometrite, salpingite, peritonite pelvica e ascessi tubo-ovarici. Una più piccola percentuale di persone colpite da infezioni gonococciche può sviluppare l'infezione gonococcica disseminata

(Disseminated Gonococcal Infection - DGI) (21, 28). Nei pazienti di sesso maschile infetti non trattati può persistere l'uretrite, che comporta disuria, epididimite e dolore scrotale. Le infezioni da CT e NG del tratto orofaringeo possono presentarsi con mal di gola, sebbene nella maggior parte dei casi rimangano asintomatiche. Le infezioni rettali, se sintomatiche, possono presentarsi con secrezioni, prurito anale, indolenzimento, sanguinamento e movimenti intestinali dolorosi (6, 8).

La diagnosi convenzionale delle infezioni da GC richiede l'isolamento dell'organismo in terreni di coltura selettivi o l'osservazione dei diplococchi su strisci a colorazione di Gram (23). I metodi di coltura possono avere una buona sensibilità clinica, ma dipendono fortemente da un'adeguata manipolazione dei campioni. Una conservazione e un trasporto inadeguati del campione possono determinare la perdita di vitalità degli organismi e dare risultati falsi negativi. Anche una cattiva tecnica di campionamento, materiali di campionamento tossici e l'inibizione della crescita da parte di componenti delle secrezioni corporee possono determinare risultati falsi negativi (10, 26).

I CDC raccomandano l'uso di test NAAT per il rilevamento di CT e GC negli uomini e nelle donne in presenza o assenza di sintomi, su campioni prelevati non soltanto dal tratto urogenitale, ma anche da aree extragenitali (5).

I test NAAT di prima generazione per CT e GC presentano problemi tecnologici che ne hanno limitato le prestazioni. Tali problemi includono il trattamento complesso dei campioni e l'inibizione dei campioni che possono dare risultati falsi negativi (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). Aptima Combo 2 è un test NAAT di seconda generazione che utilizza le tecnologie di cattura del target, amplificazione mediata da trascrizione (Transcription-Mediated Amplification -TMA) e test cinetico doppio (Dual Kinetic Assay - DKA) per semplificare il trattamento dei campioni, amplificare l'rRNA target e rilevare l'amplicone, rispettivamente. Studi che confrontano le prestazioni e l'inibizione dei campioni di vari sistemi di amplificazione hanno dimostrato i vantaggi delle tecnologie di cattura del target, TMA e DKA (11, 17). Il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther rileva qualitativamente l'rRNA di CT e/o GC in campioni di tampone endocervicali, in campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, in campioni di tampone vaginali, prelevati dalla gola, dal retto e uretrali maschili raccolti da un medico, e in campioni di tampone vaginali e di urina femminile e maschile raccolti dai pazienti, di soggetti sia sintomatici sia asintomatici.

Nel 2019, sono state scoperte nuove varianti di *C. trachomatis*, contenenti mutazioni puntiformi capaci di influire sul rilevamento effettuato dalla versione originale del test Aptima Combo 2 (20, 25, 32, 33, 45, 46). I ceppi delle varianti di clamidia che presentano mutazioni capaci di influire sulla prestazione dell'analisi diagnostica sono stati segnalati in precedenza (44) e rappresentano un naturale prodotto dell'evoluzione microbica. La versione aggiornata del test Aptima Combo 2 copre anche il rilevamento dei ceppi varianti di *C. trachomatis* emersi nel 2019.

## Principi della procedura

Il test Aptima Combo 2 unisce le tecnologie di cattura del target, TMA e DKA.

I campioni vengono raccolti e trasferiti nelle rispettive provette di trasporto del campione. Le soluzioni di trasporto in queste provette liberano i target di rRNA e li proteggono dalla degradazione durante la conservazione. Quando il test Aptima Combo 2 viene eseguito in laboratorio, le molecole di rRNA target vengono isolate dai campioni mediante l'uso di oligomeri di cattura, con un metodo chiamato cattura del target che si avvale di microparticelle magnetiche. Gli oligomeri di cattura contengono sequenze complementari a regioni specifiche delle molecole target, oltre ad un filamento di residui di deossadenosina. Per ciascun target viene usato un oligomero di cattura distinto. Durante la fase di ibridizzazione, le regioni specifiche della sequenza degli oligomeri di cattura si legano alle regioni specifiche delle molecole target. Il complesso oligomero di cattura:target viene quindi catturato fuori dalla

soluzione mediante riduzione della temperatura di reazione fino a temperatura ambiente. Questa riduzione della temperatura consente il verificarsi dell'ibridizzazione fra la regione della deossadenosina sull'oligomero di cattura e le molecole di poli-deossitimidina unite con legame covalente alle particelle magnetiche. Le microparticelle, incluse le molecole target catturate ad esse legate, vengono spinte sul lato del recipiente di reazione mediante l'uso di magneti, e il supernatante viene aspirato. Le particelle vengono sottoposte a lavaggio per rimuovere la matrice del campione residua, che potrebbe contenere inibitori della reazione di amplificazione. Una volta completate le fasi di cattura del target, i campioni sono pronti per l'amplificazione.

I test di amplificazione del target si basano sulla capacità dei primer oligonucleotidici complementari di appaiarsi in modo specifico per permettere l'amplificazione enzimatica dei filamenti di acidi nucleici target. Il test Aptima Combo 2 replica una regione specifica dell'rRNA 23S dalla CT e una regione specifica dell'rRNA 16S dalla GC attraverso intermedi di DNA. Per ciascuna molecola target viene usata una serie univoca di primer. Il rilevamento delle sequenze del prodotto di amplificazione dell'rRNA (amplicone) viene ottenuto mediante l'ibridizzazione dell'acido nucleico. Le sonde di acido nucleico chemiluminescenti a singolo filamento, complementari a una regione di ciascun amplicone target, vengono marcate con diverse molecole di estere di acridinio. La versione aggiornata del test Aptima Combo 2 integra una seconda sonda CT, complementare a una regione unica dell'amplicone CT esistente. Questa coppia di sonde copre il rilevamento dei ceppi varianti di *C. trachomatis* emersi nel 2019. Le sonde marcate si combinano con l'amplicone per formare ibridi stabili. Il reagente di selezione differenzia la sonda ibridizzata da quella non ibridizzata, eliminando la generazione di segnale dalla seconda. Durante la fase di rilevamento, la luce emessa dagli ibridi marcati viene misurata come segnali fotonici in un luminometro. Tali segnali sono riportati come unità di luce relative (RLU). Nel DKA, le differenze nei profili cinetici delle sonde marcate CT e GC consentono la differenziazione del segnale; i profili cinetici derivano dalle misurazioni delle emissioni fotoniche durante il tempo di lettura del rilevamento. La reazione di rilevamento chemiluminescente per il segnale CT presenta una cinetica molto rapida ed ha il tipo di cinetica con segnale "flash". La reazione di rilevamento chemiluminescente per il segnale GC è relativamente più lenta e presenta il tipo di cinetica con segnale "glow". I risultati del test si stabiliscono mediante un valore di soglia (cut-off) basato sulle RLU totali e sul tipo di curva cinetica.

### Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni

La Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni (SSP) è disponibile nella banca dati europea dei dispositivi medici (Eudamed), all'interno della quale è correlata agli identificativi del dispositivo (UDI-DI di base). Per individuare l'SSP relativo al test Aptima Combo 2, fare riferimento all'identificativo unico del dispositivo di base (Basic Unique Device Identifier - BUDI): 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

### Avvertenze e precauzioni

- A. Per uso diagnostico *in vitro*.
- B. Per uso professionale.
- C. Per ulteriori avvertenze, precauzioni e procedure specifiche per il controllo della contaminazione sul sistema Panther, consultare il *Manuale per l'operatore del Panther/Panther Fusion System*.

**Informazioni pertinenti al laboratorio**

- D. Utilizzare solo materiali da laboratorio monouso forniti o indicati in modo specifico come monouso.
- E. Attenersi alle consuete precauzioni di laboratorio. Non mangiare, bere o fumare nelle aree di lavoro designate. Quando si maneggiano campioni e reagenti del kit, indossare guanti monouso senza talco, occhiali protettivi e camici da laboratorio. Lavarsi accuratamente le mani dopo aver maneggiato campioni e reagenti del kit.
- F. **Avvertenza: irritante e corrosivo.** Evitare il contatto di Auto Detect 2 con pelle, occhi e mucose. Se il liquido viene a contatto con pelle o occhi, risciacquare con acqua. Se questo liquido si rovescia, diluire il liquido rovesciato con acqua prima di asciugarlo con un panno.
- G. Le superfici di lavoro, le pipette e le altre apparecchiature devono essere decontaminate regolarmente con una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5%-3,5% (0,35 M-0,5 M).

**Informazioni pertinenti ai campioni**


- H. Questo test è stato analizzato mediante l'uso sul sistema Panther dei campioni elencati di seguito:
- Campioni di tampone endocervicale, vaginale, della gola, rettale e uretrale maschile raccolti da un medico
  - Campioni di urina femminile e maschile
  - Campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt da un medico
  - Campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente
- I campioni ginecologici raccolti per la preparazione con il processore ThinPrep™ devono essere prelevati mediante un dispositivo di raccolta "broom-type" o una combinazione di spazzolino/spatola di plastica per prelievo endocervicale.
- I. Le date di scadenza indicate sui kit di raccolta si riferiscono al centro di raccolta e non alla struttura di analisi. I campioni raccolti in qualsiasi momento prima della data di scadenza del kit di raccolta, e che siano trasportati e conservati secondo le istruzioni del foglietto illustrativo, sono validi per l'analisi anche se la data di scadenza sulla provetta di raccolta è passata.
- J. La soluzione PreservCyt è stata convalidata come terreno alternativo per l'analisi con il test Aptima Combo 2. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt trattati con strumenti diversi dal processore ThinPrep non sono stati valutati per l'utilizzo con i test Aptima.
- K. Dopo l'aggiunta dell'urina nell'apposita provetta di trasporto, il livello del liquido deve essere compreso fra le due righe nere indicatrici presenti sull'etichetta della provetta. In caso contrario, il campione va rifiutato.
- L. Mantenere le corrette condizioni di conservazione durante la spedizione del campione per assicurarne l'integrità. La stabilità del campione in condizioni di spedizione diverse da quelle raccomandate non è stata valutata.
- M. I campioni biologici potrebbero essere infettivi. Nell'eseguire questo test, adottare le precauzioni universali. Metodi adeguati di manipolazione e smaltimento vanno stabiliti dal direttore del laboratorio. L'esecuzione di questa procedura diagnostica deve essere consentita esclusivamente al personale adeguatamente formato nella manipolazione di materiali infettivi.

- N. Evitare la contaminazione crociata durante le fasi di manipolazione dei campioni. I campioni possono contenere livelli di organismi estremamente alti. Assicurarsi che i contenitori dei campioni non vengano in contatto tra di loro ed eliminare i materiali usati senza farli passare sopra i contenitori aperti. In caso di contatto con i campioni, cambiare i guanti.
- O. Se il laboratorio riceve una provetta di trasporto dei campioni di tampone che non contiene alcun tampone o contiene due tamponi, un tampone di pulizia o un tampone non fornito da Hologic, il campione va rifiutato. Prima di rifiutare una provetta di trasporto del tampone che non contiene tampone, verificare che non si tratti di una provetta di trasferimento di campioni Aptima, in quanto questa provetta di trasporto del campione non contiene un tampone.
- P. Per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, raccogliere il campione seguendo le istruzioni del fabbricante. Aliquote rimosse successivamente dalla fiala PreservCyt per l'analisi mediante il test Aptima Combo 2 devono essere trattate usando solo il kit di trasferimento dei campioni Aptima™.
- Q. In certe condizioni, i tappi delle provette di trasporto Aptima possono perdere liquido quando vengono forati. Per impedire questa evenienza, seguire le istruzioni nella sezione *Procedura di analisi del Panther System*.

### Informazioni pertinenti al test

- R. Non usare questo kit dopo la data di scadenza.
- S. Non scambiare, mescolare o combinare reagenti del test provenienti da kit con numeri di lotto diversi. I controlli e i liquidi del test Aptima (sistema Panther) possono avere numeri di lotto diversi.
- T. Alcuni reagenti di questo kit sono etichettati con simboli di rischio e sicurezza.

**Nota:** le comunicazioni di pericolo riflettono le classificazioni delle schede di sicurezza (Safety Data Sheets - SDS) dell'UE. Per le informazioni sulle comunicazioni di pericolo specifiche della propria regione, fare riferimento alla libreria delle schede di sicurezza, all'indirizzo [www.hologicdsds.com](http://www.hologicdsds.com). Per ulteriori informazioni sui simboli, fare riferimento alla legenda dei simboli alla pagina [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Informazioni sui pericoli UE</b>	
—	<p><b>Amplification Reagent</b> HEPES 25-30%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata P273 - Non disperdere nell'ambiente P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
—	<p><b>Enzyme Reagent</b> HEPES 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata P273 - Non disperdere nell'ambiente P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
—	<p><b>Probe Reagent</b> LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35-40% SUCCINIC ACID 10-15% LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 10-15%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata P273 - Non disperdere nell'ambiente P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
	<p><b>Selection Reagent</b> ACIDO BORACICO 1-5%</p> <p><b>AVVERTENZA</b> H315 - Provoca irritazione cutanea</p>
—	<p><b>Target Capture Reagent</b> HEPES 5-10% EDTA 1-5% LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata P273 - Non disperdere nell'ambiente P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>

### Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti

- A. I reagenti elencati di seguito sono stabili se conservati a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (refrigerati):
- Reagente di amplificazione Aptima Combo 2
  - Reagente enzimatico Aptima Combo 2
  - Reagente sonda Aptima Combo 2
  - Reagente B di cattura del target Aptima Combo 2
  - Controllo positivo, CT/Controllo negativo, GC Aptima
  - Controllo positivo, GC/Controllo negativo, CT Aptima
- B. I reagenti elencati di seguito sono stabili se conservati a temperature comprese tra 2 °C e 30 °C:
- Soluzione di ricostituzione e amplificazione Aptima Combo 2

Soluzione di ricostituzione enzimatica Aptima Combo 2

Soluzione di ricostituzione sonda Aptima Combo 2

Reagente di selezione Aptima Combo 2

- C. I reagenti elencati di seguito sono stabili se conservati a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C (temperatura ambiente):

Reagente di cattura del target Aptima Combo 2

- D. Il reagente di cattura del target di lavoro (wTCR) è stabile per 30 giorni se conservato a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C. Non refrigerare.

- E. Dopo la ricostituzione, il reagente enzimatico, il reagente di amplificazione e il reagente sonda sono stabili per 30 giorni se conservati a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.

- F. Smaltire qualsiasi reagente ricostituito inutilizzato e il reagente di cattura del target di lavoro (wTCR) dopo 30 giorni o, se precedente, dopo la data di scadenza del lotto master.

- G. I controlli sono stabili fino alla data indicata sulle fiale.

- H. Per i reagenti conservati sul sistema Panther la stabilità a bordo è di 72 ore.

- I. Il reagente sonda e il reagente sonda ricostituito sono fotosensibili. Conservare i reagenti al riparo dalla luce. La stabilità specificata del reagente ricostituito si basa su un'esposizione di 12 ore del reagente sonda ricostituito a due lampade fluorescenti da 60 W, a una distanza di 43 cm (17 pollici) e a una temperatura inferiore a 30 °C. L'esposizione alla luce del reagente sonda ricostituito deve essere limitata in maniera conforme.

- J. Una volta riscaldate fino a temperatura ambiente, alcune provette di controllo potrebbero apparire torbide o contenere precipitati. Torbidità o precipitazione associate ai controlli non hanno impatto sulle prestazioni dei controlli stessi. I controlli possono essere usati sia quando sono trasparenti sia quando sono torbidi o contengono precipitato. Se si desiderano controlli trasparenti, è possibile accelerare la solubilizzazione incubando i controlli alla fascia superiore dell'intervallo di temperature ambiente (da 15 °C a 30 °C).

- K. Non congelare i reagenti.**



## Raccolta e conservazione dei campioni

Il test Aptima Combo 2 è progettato per rilevare la presenza di CT e GC nei campioni elencati di seguito: campioni di tampone endocervicale, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, campioni di tampone vaginale, della gola, rettale e uretrale maschile raccolti da un medico; campioni di tampone vaginale, della gola e retali, e campioni di urina femminile e maschile raccolti dai pazienti, di soggetti sia sintomatici sia asintomatici.

- Kit di raccolta dei campioni di tampone Aptima™ Unisex, per campioni di tampone endocervicale e uretrale maschile
- Kit di raccolta dell'urina Aptima™, per campioni di urina maschile e femminile
- Kit di raccolta dei campioni di tampone Aptima™ Multitest (per l'uso con campioni di tampone vaginale, della gola e rettale)
- Kit di trasferimento dei campioni Aptima™ (per l'uso con i campioni ginecologici raccolti nella soluzione PreservCyt)

### A. Istruzioni per la raccolta:

consultare il foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni corrispondente, per istruzioni sulla raccolta.

### B. Trasporto e conservazione dei campioni prima dell'analisi:

#### 1. Campioni di tampone urogenitale:

- a. Dopo la raccolta, trasportare e conservare il tampone nella provetta di trasporto dei campioni di tampone, a temperature comprese tra 2 °C e 30 °C, fino al momento dell'analisi. I campioni devono essere analizzati con il test Aptima Combo 2 entro 60 giorni dalla raccolta. Qualora fosse necessaria una conservazione più prolungata, congelare i campioni urogenitali nella provetta di trasporto dei campioni di tampone entro 7 giorni dalla raccolta, a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentire l'analisi fino a 12 mesi dopo la raccolta (vedere la sezione *Studi sulla stabilità dei campioni*).

#### 2. Campioni di tampone extragenitale (gola e retto):

- a. Dopo la raccolta, trasportare e conservare il tampone nella provetta di trasporto dei campioni di tampone a una temperatura compresa tra 4 °C e 30 °C, o tra -20 °C e -70 °C, fino al momento dell'analisi. I campioni devono essere analizzati con il test Aptima Combo 2 entro 60 giorni dalla raccolta (vedere la sezione *Studio sulla stabilità dei campioni extragenitali*).

#### 3. Campioni di urina:

- a. Mantenere i campioni di urina a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C dopo la raccolta, e trasferirli nella provetta di trasporto del campione di urina Aptima entro 24 ore dalla raccolta. Trasferire al laboratorio all'interno del contenitore di raccolta primario o nella provetta di trasporto, a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. Conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e analizzare i campioni di urina trattati con il test Aptima Combo 2 entro 30 giorni dalla raccolta.
- b. Qualora fosse necessaria una conservazione più prolungata, congelare i campioni di urina nella provetta di trasporto del campione di urina Aptima entro 7 giorni dalla raccolta, a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentire l'analisi fino a 12 mesi dopo la raccolta (vedere la sezione *Studi sulla stabilità dei campioni*).

4. Campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt:
  - a. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e destinati all'analisi per CT e/o GC, devono essere trattati per la citologia e/o trasferiti in una provetta di trasporto del campione Aptima entro 30 giorni dalla raccolta, se conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C (vedere la sezione *Studi sulla stabilità dei campioni*).
  - b. Se verrà impiegata la procedura ThinPrep di rimozione dell'aliquota, consultare il *ThinPrep Systems Processor Operator's Manual* (Manuale per l'operatore del processore dei sistemi ThinPrep) per le relative istruzioni. Trasferire 1 ml dell'aliquota rimossa in una provetta di trasporto del campione Aptima attenendosi alle istruzioni del foglietto illustrativo del kit di trasferimento dei campioni Aptima e della soluzione di trasferimento Aptima.
  - c. Se dopo il trattamento il campione viene analizzato con il processore dei sistemi ThinPrep, trattare il campione per Pap test raccolto nel liquido della soluzione PreservCyt secondo le istruzioni contenute nel *Manuale per l'operatore* del processore dei sistemi ThinPrep e nel foglietto illustrativo del kit di trasporto del campione Aptima e della soluzione di trasporto Aptima. Trasferire 1 ml del liquido residuo nella fiala della soluzione PreservCyt in una provetta di trasporto del campione Aptima, attenendosi alle istruzioni del foglietto illustrativo dei kit di trasferimento dei campioni Aptima e della soluzione di trasferimento Aptima.
  - d. Una volta trasferito il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt nella provetta di trasporto del campione Aptima, il campione deve essere analizzato con il test Aptima Combo 2 entro 30 giorni, se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, oppure entro 14 giorni, se conservato a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C. Se occorre conservare il campione più a lungo, congelarlo entro 7 giorni dal trasferimento nella provetta di trasporto del campione Aptima, a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentire l'analisi fino a 12 mesi dopo il trasferimento (vedere la sezione *Studi sulla stabilità dei campioni*).

C. Conservazione dei campioni dopo l'analisi:

1. I campioni analizzati devono essere conservati su una rastrelliera, in posizione verticale.
2. Le provette di trasporto del campione vanno coperte con una nuova barriera pulita di pellicola di plastica o di alluminio.
3. Se i campioni analizzati devono essere congelati o spediti, rimuovere i tappi penetrabili dalle provette di trasporto del campione e sostituirli con nuovi tappi non penetrabili. Se i campioni devono essere spediti per essere sottoposti ad analisi in un'altra struttura, occorre mantenere le temperature raccomandate. Prima di rimuovere il tappo da campioni analizzati in precedenza e nuovamente tappati, occorre centrifugare le provette di trasporto del campione per 5 minuti a una forza centrifuga relativa (Relative Centrifugal Force - RCF) di 420, per portare tutto il liquido sul fondo della provetta. **Evitare schizzi e contaminazione crociata.**

**Nota:** la spedizione dei campioni deve essere effettuata in conformità ai regolamenti nazionali e internazionali vigenti in materia di trasporto.

## Panther System

I reagenti del test Aptima Combo 2 per CT e GC da impiegare sul sistema Panther sono elencati di seguito. Accanto al nome di ciascun reagente è indicato anche il rispettivo simbolo identificativo.

### Reagenti e materiali forniti

#### Kit per test Aptima Combo 2

100 test (2 confezioni del test e 1 kit dei controlli) (N. di cat. PRD-05576)

250 test (2 confezioni del test e 1 kit dei controlli) (N. di cat. PRD-05571)

**Confezione refrigerata Aptima Combo 2 (confezione 1 di 2)**  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C)

Simbolo	Componente	Quantità Kit da 250 test	Quantità Kit da 100 test
<b>A</b>	<b>Reagente di amplificazione Aptima Combo 2</b> <i>Acidi nucleici non infettivi liofilizzati in soluzione tamponata contenente &lt;5% di agente strutturante.</i>	1 fiala	1 fiala
<b>E</b>	<b>Reagente enzimatico Aptima Combo 2</b> <i>Trascrittasi inversa e RNA polimerasi liofilizzate in soluzione tamponata HEPES contenente &lt;10% di reagente strutturante.</i>	1 fiala	1 fiala
<b>P</b>	<b>Reagente sonda Aptima Combo 2</b> <i>Sonde di DNA chemiluminescente non infettivo liofilizzate in soluzione tampone succinato contenente &lt;5% di detergente.</i>	1 fiala	1 fiala
<b>TCR-B</b>	<b>Reagente B di cattura del target Aptima Combo 2</b> <i>Acido nucleico non infettivo in soluzione tamponata contenente &lt;5% di detergente.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

**Confezione a temperatura ambiente Aptima Combo 2 (confezione 2 di 2)**  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C)

Simbolo	Componente	Quantità Kit da 250 test	Quantità Kit da 100 test
<b>AR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione e amplificazione Aptima Combo 2</b> <i>Soluzione acquosa contenente conservanti.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Soluzione di ricostituzione enzimatica Aptima Combo 2</b> <i>Soluzione tamponata HEPES contenente un tensioattivo e glicerolo.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione sonda Aptima Combo 2</b> <i>Soluzione tampone succinato contenente &lt; 5% di detergente.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
<b>S</b>	<b>Reagente di selezione Aptima Combo 2</b> <i>Soluzione tampone borato 600 mM contenente tensioattivo.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

**Confezione a temperatura ambiente Aptima Combo 2 (confezione 2 di 2) (continua)**  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C)

Simbolo	Componente	Quantità Kit da 250 test	Quantità Kit da 100 test
TCR	<b>Reagente di cattura del target Aptima Combo 2</b> <i>Soluzione salina tamponata contenente fase solida e oligomeri di cattura.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	<b>Collari di ricostituzione</b>	3	3
	<b>Foglio dei codici a barre del lotto master</b>	1 foglio	1 foglio

#### Kit dei controlli Aptima

(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
PCT/NGC	<b>Controllo positivo, CT/Controllo negativo, GC Aptima</b> <i>Acido nucleico di CT non infettivo in soluzione tamponata contenente &lt;5% di detergente. Ogni campione da 400 µl contiene l'equivalente stimato di rRNA pari a 1 IFU CT (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	<b>Controllo positivo, GC/Controllo negativo, CT Aptima</b> <i>Acido nucleico di GC non infettivo in soluzione tamponata contenente &lt;5% di detergente. Ciascun campione da 400 µl contiene l'equivalente stimato di rRNA di 50 cellule di GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

\*Gli equivalenti di rRNA sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA:RNA/cellula di ciascun organismo.

#### Materiali richiesti ma disponibili separatamente

**Nota:** salvo altrimenti specificato, per i materiali disponibili presso Hologic sono indicati i rispettivi numeri di catalogo.

	<u>N. cat.</u>
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, liquido e scarico continui (Panther Plus)	PRD-06067
Kit dei liquidi per test Aptima™ <i>(Soluzione di lavaggio Aptima, tampone per liquido di disattivazione Aptima e reagente oleoso Aptima)</i>	303014 (1.000 test)
Kit Aptima™ Auto Detect	303013 (1.000 test)
Unità multiprovetta (MTU)	104772-02
Kit dei sacchetti di rifiuti Panther™	902731
Coperchio del contenitore di rifiuti Panther™	504405

	<u>N. cat.</u>
o Kit sessione analitica Panther <i>contiene unità multiprovetta (MTU), sacchetti di rifiuti, coperchi del contenitore di rifiuti, liquidi del test e reagenti Auto Detect</i>	303096 (5000 test)
Puntali, 1.000 µl, con filtro, conduttivi, rilevatori di liquido e monouso <i>Non tutti i prodotti sono disponibili in tutte le aree geografiche. Contattare il rappresentante locale per informazioni sull'area geografica specifica</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit di trasferimento dei campioni Aptima™ <i>per l'uso con campioni in soluzione PreservCyt</i>	301154C
Kit di trasferimento dei campioni Aptima™ (stampabile) <i>per l'uso con campioni in soluzione PreservCyt</i>	PRD-05110
Kit di raccolta dei campioni di tampone multitest Aptima™	PRD-03546
Kit di raccolta dei campioni di tampone Aptima™ Unisex per campioni di tampone endocervicale e uretrale maschile	301041
Kit di raccolta dei campioni di urina Aptima™ per campioni di urina maschile e femminile	301040
Provette di trasporto del campione di urina Aptima™ per campioni di urina maschili e femminili	105575
Candeggina, soluzione di ipoclorito di sodio al 5%-8,25% (0,7 M-1,16 M)	—
Guanti monouso	—
Standard di calibrazione SysCheck	301078
Tappi penetrabili Aptima™	105668
Tappi non penetrabili di ricambio	103036A
Tappi di riserva per i kit da 250 test <i>Soluzioni di ricostituzione dei reagenti sonda e di amplificazione</i>	—
	<i>CL0041 (100 tappi)</i>
<i>Soluzione di ricostituzione dei reagenti enzimatici</i>	<i>501616 (100 tappi)</i>
<i>Reagente di selezione e TCR</i>	<i>CL0040 (100 tappi)</i>
Tappi di ricambio per i kit da 100 test <i>Soluzioni di ricostituzione dei reagenti sonda, enzimatici e di amplificazione</i>	—
	<i>CL0041 (100 tappi)</i>
<i>Reagente di selezione e TCR</i>	<i>501604 (100 tappi)</i>

## Materiali opzionali

	<u>N. cat.</u>
Kit dei controlli Aptima™	301110
Potenziatore di candeggina per pulizia Hologic <i>per la pulizia ordinaria di superfici e attrezzature</i>	302101
Agitatore oscillante per provette	—

## Procedura di analisi del Panther System

**Nota:** per ulteriori informazioni sulla procedura del sistema Panther, consultare il Manuale per l'operatore del Panther/Panther Fusion System.

### A. Preparazione dell'area di lavoro

Pulire le superfici di lavoro dove verranno preparati i reagenti e i campioni. Con un panno, passare sulle superfici di lavoro una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5%-3,5% (0,35 M-0,5 M). Lasciare l'ipoclorito di sodio a contatto con le superfici per almeno 1 minuto, quindi risciacquare con acqua. Non lasciare asciugare la soluzione di ipoclorito di sodio. Coprire la superficie del banco sul quale verranno preparati i reagenti e i campioni con teli da banco di laboratorio puliti, assorbenti e plastificati.

### B. Ricostituzione dei reagenti/preparazione di un nuovo kit

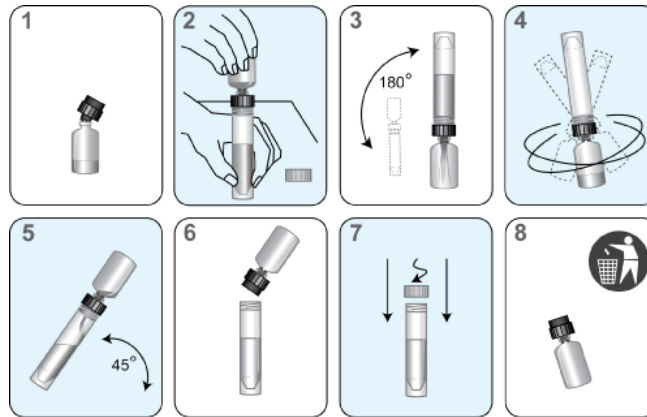
**Nota:** eseguire la ricostituzione dei reagenti prima di iniziare qualsiasi lavoro sul sistema Panther.

1. Per ricostituire i reagenti di amplificazione, enzimatico e sonda, unire il contenuto dei flaconi di reagente liofilizzato alla soluzione di ricostituzione. Se le soluzioni di ricostituzione sono state refrigerate, prima dell'uso lasciare che raggiungano la temperatura ambiente.
  - a. Abbinare ciascuna soluzione di ricostituzione al rispettivo reagente liofilizzato. Prima di collegare il collare di ricostituzione, assicurarsi che le etichette della soluzione di ricostituzione e del reagente siano dello stesso colore.
  - b. Controllare i numeri di lotto sul foglio dei codici a barre del lotto master, per assicurarsi di abbinare correttamente i reagenti.
  - c. Aprire la fiala del reagente liofilizzato e inserire con fermezza l'estremità indentata del collare di ricostituzione nell'apertura della fiala (Figura 1, Passaggio 1).
  - d. Aprire la soluzione di ricostituzione corrispondente e disporre il tappo su una superficie di lavoro pulita e coperta.
  - e. Tenendo il flacone della soluzione di ricostituzione sul banco, inserire con fermezza l'altra estremità del collare di ricostituzione nell'apertura del flacone (Figura 1, Passaggio 2).
  - f. Capovolgere lentamente i flaconi riuniti. Lasciare defluire la soluzione dal flacone nella fiala di vetro (Figura 1, Passaggio 3).
  - g. Miscelare accuratamente la soluzione nella fiala di vetro, con un movimento rotatorio (Figura 1, Passaggio 4).
  - h. Attendere che il reagente liofilizzato passi in soluzione, quindi capovolgere nuovamente i due flaconi riuniti, inclinandoli a 45° per ridurre al minimo la formazione di schiuma (Figura 1, Passaggio 5). Lasciare che tutto il liquido ritorni nel flacone di plastica.
  - i. Rimuovere il collare di ricostituzione e la fiala di vetro (Figura 1, Passaggio 6).
  - j. Rimettere il tappo sul flacone di plastica. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data di ricostituzione (Figura 1, Passaggio 7).
  - k. Smaltire il collare di ricostituzione e la fiala di vetro (Figura 1, Passaggio 8).

**Opzione:** è consentita un'ulteriore miscelazione dei reagenti di amplificazione, enzimatici e sonda mediante un agitatore oscillante per provette. I reagenti possono essere miscelati posizionando il flacone di plastica munito nuovamente di tappo su un agitatore oscillante per provette impostato su 20 RPM (o equivalente) per un minimo di 5 minuti.

**Avvertenza:** evitare la formazione di schiuma durante la ricostituzione dei reagenti. La schiuma pregiudica il rilevamento del livello di liquido nel sistema Panther.

**Avvertenza:** per ottenere risultati accurati del test, è necessaria una miscelazione adeguata dei reagenti.



**Figura 1. Processo di ricostituzione dei reagenti**

2. Preparazione del reagente di cattura del target di lavoro (wTCR)
  - a. Accoppiare i giusti flaconi di TCR e TCR-B.
  - b. Controllare i numeri di lotto dei reagenti sul foglio dei codici a barre del lotto master, per assicurarsi di abbinare correttamente i reagenti nel kit.
  - c. Aprire il flacone di TCR e disporre il tappo su una superficie di lavoro pulita e coperta.
  - d. Aprire il flacone di TCR-B e versarne l'intero contenuto nel flacone di TCR. È normale che nel flacone di TCR-B resti una piccola quantità di liquido.
  - e. Tappare il flacone di TCR e fare roteare delicatamente la soluzione per miscelare il contenuto. Durante questo passaggio, evitare la formazione di schiuma.
  - f. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data corrente.
  - g. Smaltire il flacone e il tappo del TCR-B.
3. Preparazione del reagente di selezione
  - a. Controllare il numero di lotto sul flacone di reagente per assicurarsi che corrisponda al numero di lotto riportato sul foglio dei codici a barre del lotto master.
  - b. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data corrente.

**Nota:** miscelare accuratamente tutti i reagenti capovolgendoli con delicatezza, prima di caricarli sul sistema. Evitare la formazione di schiuma quando si capovolgono i reagenti.

C. Preparazione di reagenti precedentemente ricostituiti

1. I reagenti di amplificazione, enzimatico e sonda precedentemente ricostituiti devono essere portati a temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C) prima di iniziare il test.

**Opzione:** i reagenti possono essere portati a temperatura ambiente posizionando i reagenti di amplificazione, enzimatici e sonda ricostituiti su un agitatore oscillante per provette impostato su 20 RPM (o equivalente) per un minimo di 25 minuti.

2. Se il reagente sonda ricostituito contiene precipitato che non rientra in soluzione a temperatura ambiente, riscaldare il flacone tappato a una temperatura che non superi i 62 °C per 1 o 2 minuti. Dopo questo passaggio di riscaldamento, il reagente sonda può essere usato anche in presenza di precipitato residuo. Prima di caricarlo sul sistema, miscelare il reagente sonda capovolgendolo, facendo attenzione a non produrre schiuma.

3. Miscelare accuratamente ciascun reagente capovolgendolo con attenzione prima di caricarlo sul sistema. Evitare la formazione di schiuma quando si capovolgono i reagenti. Questo passaggio non è necessario se i reagenti vengono caricati sul sistema direttamente dopo la miscelazione sull'agitatore oscillante per provette.
4. Non riempire i flaconi dei reagenti fino all'orlo. Il sistema Panther riconosce e rifiuta i flaconi rabboccati.

**Avvertenza:** per ottenere risultati accurati del test, è necessaria una miscelazione adeguata dei reagenti.

#### D. Manipolazione dei campioni

1. Prima del trattamento, lasciare che i controlli e i campioni raggiungano la temperatura ambiente.
2. **Non miscelare i campioni con vortex.**
3. Controllare visivamente che tutte le provette dei campioni soddisfino almeno uno dei seguenti criteri:
  - a. La presenza di un singolo tampone di raccolta Aptima blu in una provetta di trasporto dei campioni di tampone unisex.
  - b. La presenza di un singolo tampone di raccolta Aptima rosa in una provetta multitest o in una provetta di trasporto dei campioni di tampone.
  - c. Un volume finale di urina compreso tra le linee nere di riempimento di una provetta di trasporto del campione di urina.
  - d. L'assenza di un tampone nella provetta di trasporto del campione Aptima per campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt.
4. Ispezionare le provette dei campioni prima di caricarle sulla rastrelliera:
  - a. In presenza di bolle nello spazio tra il liquido e il tappo della provetta del campione, centrifugare la provetta per 5 minuti a 420 RCF per eliminarle.
  - b. Se una provetta del campione presenta un volume inferiore a quello tipicamente osservato dopo aver seguito le istruzioni per la raccolta, centrifugare la provetta per 5 minuti a 420 RCF per assicurarsi che non sia presente liquido nel tappo.
  - c. Se il livello del liquido in una provetta del campione di urina non rientra tra le due righe indicatrici nere dell'etichetta, il campione deve essere rifiutato. Non forare una provetta troppo piena.
  - d. Se una provetta del campione di urina contiene precipitato, riscaldare il campione a 37 C per non oltre 5 minuti. Nel caso in cui il precipitato non rientri in soluzione, accertarsi visivamente che il precipitato non impedisca l'erogazione del campione.

**Nota:** la mancata osservanza dei passaggi 4a-c potrebbe causare un versamento di liquido dal tappo della provetta del campione.

**Nota:** da ciascuna provetta del campione possono essere analizzate fino a 4 aliquote separate. I tentativi di pipettare più di 4 aliquote dalla provetta del campione possono causare errori del trattamento.

#### E. Preparazione del sistema

1. Impostare il sistema in base alle istruzioni fornite nel *Manuale per l'operatore del Panther/Panther Fusion System* e nella sezione *Note procedurali*. Accertarsi che vengano utilizzate rastrelliere per reagenti e adattatori per TCR di dimensioni adeguate.
2. Caricare i campioni.



## Note procedurali

### A. Controlli

1. Perché il software del test Aptima funzioni correttamente con il sistema Panther, è necessaria una coppia di controlli. Le provette del controllo positivo, CT/controllo negativo, GC e del controllo positivo, GC/controllo negativo, CT possono essere caricate in qualsiasi posizione della rastrelliera o in qualsiasi scomparto campioni del sistema Panther. Il pipettaggio dei campioni del paziente inizia dopo aver soddisfatto una delle seguenti due condizioni:
  - a. Una coppia di controlli è in fase di elaborazione da parte del sistema.
  - b. I risultati validi dei controlli sono stati registrati nel sistema.
2. Dopo che le provette di controllo sono state pipettate e sottoposte a trattamento per uno specifico kit di reagenti, è possibile trattare i campioni del paziente con il kit associato entro un intervallo massimo di 24 ore tranne nei casi in cui:
  - a. I risultati dei controlli siano non validi.
  - b. Il kit di reagenti del test associato sia rimosso dal sistema.
  - c. Il kit di reagenti del test associato abbia superato i limiti di stabilità.
3. Ciascuna provetta di controllo Aptima può essere analizzata un'unica volta. I tentativi di pipettare più di una volta dalla provetta possono causare errori di trattamento.

### B. Temperatura

Per temperatura ambiente si intende un intervallo di temperature comprese tra 15 °C e 30 °C.

### C. Talco dei guanti

Come in qualsiasi sistema di reazione, l'eccesso di talco su alcuni guanti può causare la contaminazione delle provette aperte. Si consigliano guanti privi di talco.

### D. Protocollo del laboratorio per il monitoraggio della contaminazione per il sistema Panther

Vi sono molti fattori specifici per ciascun laboratorio che possono contribuire alla contaminazione, fra cui il volume di analisi, il flusso di lavoro, la prevalenza delle malattie e varie altre attività di laboratorio. Questi fattori vanno tenuti in considerazione quando si stabilisce la frequenza del monitoraggio della contaminazione. Gli intervalli relativi al monitoraggio della contaminazione devono essere stabiliti in base alle pratiche e alle procedure di ciascun laboratorio.

Per monitorare la contaminazione del laboratorio, può essere eseguita la seguente procedura, utilizzando il kit di raccolta dei campioni di tampone unisex Aptima per campioni di tampone endocervicale e uretrale maschile:

1. Etichettare le provette di trasporto dei tamponi con i numeri corrispondenti alle aree da analizzare.
2. Rimuovere il tampone di raccolta del campione (tampone su bastoncino blu con stampa verde) dalla confezione, bagnare il tampone nel terreno di trasporto del campione (STM) ed eseguire un tampone dell'area designata con un movimento circolare.
3. Inserire immediatamente il tampone nella provetta di trasporto.
4. Spezzare con cautela il bastoncino del tampone in corrispondenza della linea indicatrice, facendo attenzione a evitare di schizzarne il contenuto.
5. Rimettere saldamente il tappo sulla provetta di trasporto del tampone.
6. Ripetere i passaggi da 2 a 5 per ciascuna area che richieda l'esecuzione di un tampone.

Se i risultati sono CT o GC positivi o dubbi, consultare la sezione *Interpretazione dell'analisi – Risultati CQ/paziente*. Per ulteriori informazioni sul monitoraggio della contaminazione specifica del sistema Panther, contattare l'assistenza tecnica Hologic.

## Interpretazione dell'analisi – Risultati CQ/paziente

### A. Interpretazione dell'analisi

I risultati del test vengono interpretati automaticamente dal software del test Aptima, utilizzando il protocollo Aptima Combo 2, e presentati come risultati delle singole analisi per CT e GC. Il risultato dell'analisi può essere negativo, dubbio, positivo o non valido, secondo quanto determinato in base al tipo di cinetica e alle RLU totali rilevati nella fase di rilevamento (vedere sotto). Il risultato dell'analisi può essere non valido a causa di un parametro che non rientra negli intervalli normali attesi. In caso di risultati dubbi o non validi del test iniziale, è necessario ripetere il test.

Tipo di cinetica	RLU totali (x1.000) per avere un risultato CT		
	Negativo	Dubbio	Positivo
Solo CT	da 1 a <25	da 25 a <100	da 100 a <4.500
CT e GC	da 1 a <85	da 85 a <250	da 250 a <4.500
CT indeterminata	da 1 a <85	da 85 a <4.500	N/P

Tipo di cinetica	RLU totali (x1.000) per avere un risultato GC		
	Negativo	Dubbio	Positivo
Solo GC	da 1 a <60	da 60 a <150	da 150 a <4.500
GC e CT	da 1 a <85	da 85 a <250	da 250 a <4.500
GC indeterminata	da 1 a <85	da 85 a <4.500	N/P

### B. Risultati di controllo della qualità e accettabilità

Il controllo positivo, CT / controllo negativo, GC e il controllo positivo, GC / controllo negativo, CT agiscono come controlli per le fasi di cattura del target, amplificazione e rilevamento del test. Secondo le linee guida o i requisiti dei regolamenti locali/regionali o delle organizzazioni certificanti, è possibile includere controlli aggiuntivi per la lisi cellulare e la stabilizzazione dell'RNA. Il controllo positivo, CT / controllo negativo, GC funge da controllo negativo per i risultati del test per GC. Il controllo positivo, GC / controllo negativo, CT funge da controllo negativo per i risultati del test per CT. Se lo si desidera, è possibile un controllo negativo doppio fornito dall'utente per monitorare il background del test. La corretta preparazione dei campioni viene confermata visivamente dalla presenza di un unico tampone di raccolta Aptima in una provetta di trasporto dei campioni di tampone, da un volume finale di urina compreso tra le righe nere di riempimento di una provetta di trasporto del campione di urina o dall'assenza di un tampone in una provetta di trasporto dei campioni Aptima per campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt.

I controlli positivi devono produrre i seguenti risultati del test:

Controllo	RLU totali (x1.000)	Risultato CT	Risultato GC
Controllo positivo, CT / Controllo negativo, GC	≥100 e <3.000	Positivo	Negativo
Controllo positivo, GC / Controllo negativo, CT	≥150 e <3.000	Negativo	Positivo

1. Il software del test Aptima valuta automaticamente i controlli in base ai criteri sopra elencati, e i risultati vengono riportati sul rapporto dei risultati.
2. Ciascun laboratorio deve implementare le adeguate procedure di controllo per soddisfare i requisiti locali.

3. I controlli negativi potrebbero non essere efficaci nel monitoraggio di contaminazione crociata casuale. Consultare la sezione *Prestazioni analitiche* per i risultati di uno studio sulla contaminazione crociata analitica ad alto target, svolto per dimostrare il controllo della contaminazione crociata sul sistema Panther.

#### C. Controllo della preparazione dei campioni (opzionale)

Il controllo positivo, CT / controllo negativo, GC e il controllo positivo, GC / controllo negativo, CT forniti nel kit agiscono come controlli per le fasi di cattura del target, amplificazione e rilevamento del test, e devono essere inclusi in ogni sessione analitica del test. Se lo si desidera, è possibile analizzare i controlli per la lisi cellulare e la stabilizzazione dell'RNA nel terreno di trasporto adeguato (soluzione PreservCyt, STM), secondo i requisiti dei relativi enti certificanti o delle procedure del singolo laboratorio. Campioni noti positivi possono fungere da controlli quando vengono preparati e analizzati insieme a campioni non noti. I campioni usati come controlli della preparazione devono essere conservati, manipolati e analizzati secondo le istruzioni del foglietto illustrativo. I controlli della preparazione dei campioni vanno interpretati nello stesso modo descritto per i campioni di analisi dei pazienti. Consultare la sezione *Interpretazione dell'analisi – Risultati CQ/paziente*.

#### D. Risultati del test dei pazienti

1. Se i controlli in una sessione analitica non danno i risultati attesi, i risultati del test sui campioni dei pazienti nella stessa seduta non devono essere refertati.
2. Risultati di campioni di tampone, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e campioni di urina (vedere le Note sotto).
  - a. Risultati iniziali

<b>CT Pos</b>	Positivo per rRNA di CT.
<b>CT Neg</b>	Presunto negativo per rRNA di CT.
<b>CT Dubbio</b>	Il campione deve essere rianalizzato.
<b>GC Pos</b>	Positivo per rRNA di GC.
<b>GC Neg</b>	Presunto negativo per rRNA di GC.
<b>GC dubbio</b>	Il campione deve essere rianalizzato.
<b>Non valido</b>	Il campione deve essere rianalizzato.

#### b. Risultati della ripetizione del test

<b>CT Pos</b>	Positivo per rRNA di CT.
<b>CT Neg</b>	Presunto negativo per rRNA di CT.
<b>CT Dubbio</b>	Indeterminato; è necessario raccogliere un nuovo campione.
<b>GC Pos</b>	Positivo per rRNA di GC.
<b>GC Neg</b>	Presunto negativo per rRNA di GC.
<b>GC dubbio</b>	Indeterminato; è necessario raccogliere un nuovo campione.
<b>Non valido</b>	Indeterminato; è necessario raccogliere un nuovo campione.

*Note*

- Si raccomanda un'attenta considerazione dei dati delle prestazioni nell'interpretare i risultati del test Aptima Combo 2 relativi a soggetti asintomatici o eventuali soggetti parte di popolazioni a bassa prevalenza.
- Il primo risultato valido per ciascun analita è il risultato da riportare sul referto.
- Un risultato negativo non esclude la presenza di un'infezione da CT o GC, poiché i risultati dipendono da un'adeguata raccolta del campione, dall'assenza di inibitori e da una quantità sufficiente di rRNA da rilevare. I risultati del test possono essere influenzati da un'errata raccolta dei campioni, da un'inadeguata conservazione dei campioni, da errori tecnici o da scambi di campioni.
- Come per tutti i metodi non basati su coltura, un campione positivo ottenuto da un paziente dopo il trattamento terapeutico non può essere interpretato come indicante la presenza di CT o GC vitali.
- Un tampone vaginale è il tipo di campione raccomandato per le pazienti con sospetto clinico di infezione da clamidia o gonococco (30).
- Se si raccolgono sia un tampone endocervicale sia un campione per Pap test, il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt deve essere raccolto prima del campione di tampone endocervicale.

## Restrizioni

- A. L'uso di questo test deve essere limitato al personale addestrato all'esecuzione della procedura. La mancata osservanza delle istruzioni fornite in questo foglietto illustrativo può determinare risultati erranei.
- B. Gli effetti dell'uso di tamponi e lavande vaginali, nonché le variabili nella raccolta dei campioni non sono stati valutati per il loro impatto sul rilevamento di CT o GC.
- C. La raccolta di campioni di tampone vaginale e di campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt non è concepita per sostituire gli esami cervicali né i campioni endocervicali per la diagnosi di infezioni del tratto urogenitale femminile. Le pazienti potrebbero essere affette da cervicite, uretrite, infezioni del tratto urinario o infezioni vaginali dovute ad altre cause o a infezioni concomitanti ad altri agenti patogeni.
- D. Il test Aptima Combo 2 non è concepito per la valutazione di sospetto abuso sessuale né per altre indicazioni di tipo medico-legale.
- E. Risultati affidabili dipendono da un'adeguata raccolta dei campioni. Il sistema di trasporto impiegato per questo test non consente di valutare al microscopio l'idoneità dei campioni; è quindi necessario istruire i medici sulle corrette tecniche di raccolta dei campioni. Consultare il foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni Hologic corrispondente.
- F. Il successo o il fallimento terapeutici non possono essere determinati con il test Aptima Combo 2, poiché l'acido nucleico potrebbe persistere dopo la terapia antimicrobica adeguata.
- G. I risultati ottenuti con il test Aptima Combo 2 devono essere interpretati insieme agli altri dati clinici a disposizione del medico.
- H. Un risultato negativo non preclude una possibile infezione, poiché i risultati dipendono da una corretta raccolta dei campioni. I risultati del test possono essere influenzati da un'errata raccolta dei campioni, da errori tecnici, da scambi di campioni o da livelli target inferiori al limite di rilevamento del test.
- I. Il test Aptima Combo 2 offre risultati qualitativi. Non è quindi possibile tracciare una correlazione fra l'intensità di un segnale positivo del test e il numero di organismi in un campione.
- J. Le prestazioni del kit di trasferimento dei campioni Aptima non sono state valutate per l'analisi dello stesso campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt né prima né dopo aver trattato il campione per Pap test con ThinPrep.
- K. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt trattati con strumenti diversi dal processore ThinPrep non sono stati valutati per l'utilizzo con i test Aptima.
- L. I campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente rappresentano un'opzione di screening per le donne nei casi in cui non sia altrimenti indicato un esame pelvico.
- M. L'applicazione di campioni di tampone vaginale raccolto dalla paziente si limita a strutture sanitarie in cui sia disponibile il supporto/la consulenza per spiegare le precauzioni e le procedure da seguire.
- N. Il test Aptima Combo 2 non è stato autorizzato per l'utilizzo con campioni raccolti dai pazienti a casa.

- O. Le prestazioni del sistema Panther non sono state valutate ad altitudini superiori a 2.000 metri (6.561 piedi).
- P. Non esistono prove di degradazione degli acidi nucleici nella soluzione PreservCyt. Se un campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt presenta quantità ridotte di materiale cellulare di CT e GC, la distribuzione di tale materiale potrebbe risultare disomogenea. Inoltre, quando confrontato con il campionamento diretto con il terreno di trasporto del campione Aptima, il volume ulteriore di soluzione PreservCyt determina una maggiore diluizione del materiale di campione. Questi fattori possono avere un impatto sulla capacità di rilevare quantità ridotte di organismi nel materiale raccolto. Se i risultati negativi derivanti dal campione non rispecchiano l'impressione clinica, potrebbe essere necessario un nuovo campione.
- Q. Ogni cliente deve convalidare in modo indipendente un processo di trasferimento al LIS.
- R. I campioni di urina femminile di primo getto sono accettabili, sebbene consentano un rilevamento delle infezioni da CT/GC fino al 10% inferiore rispetto ai campioni di tampone vaginale ed endocervicale (5).

## Valori attesi

## Prevalenza

La prevalenza di CT e GC nelle popolazioni dei pazienti dipende da fattori di rischio come età, genere, presenza o assenza di sintomi, tipo di sito clinico e sensibilità del test utilizzato per il rilevamento delle infezioni. Un riepilogo della positività di tre esiti della malattia da CT e GC, secondo quanto determinato dal test Aptima Combo 2, è illustrato nelle Tabelle 1, 2, 3 e 4 per quattro studi clinici multicentrici, in base al sito clinico e nel complesso.

Tabella 1: Studio clinico 1. Positività delle infezioni da CT e GC, secondo quanto determinato dal test Aptima Combo 2 su tamponi uretrali maschili, tamponi vaginali, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e campioni di tampone endocervicale, per sito clinico

Sito	% positività (N. positivi/N. analizzati con risultati validi)											
	MS			CVS/PVS			PCyt			FS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9,9 (21/212)	3,3 (7/212)	3,8 (8/212)	8,9 (20/225)	2,7 (6/225)	3,1 (7/225)	10,4 (20/193)	3,1 (6/193)	3,6 (7/193)
2	13,9 (28/202)	5,9 (12/202)	3,0 (6/202)	8,3 (19/230)	3,9 (9/230)	1,3 (3/230)	8,8 (21/239)	4,6 (11/239)	0,8 (2/239)	8,2 (19/231)	4,8 (11/231)	0,9 (2/231)
3	1,3 (1/76)	1,3 (1/76)	0,0 (0/76)	2,7 (6/222)	0,5 (1/222)	0,0 (0/222)	3,1 (7/226)	0,4 (1/226)	0,0 (0/226)	2,7 (6/223)	0,4 (1/223)	0,0 (0/223)
4	24,4 (33/135)	1,5 (2/135)	4,4 (6/135)	11,7 (40/342)	1,5 (5/342)	1,2 (4/342)	10,2 (35/342)	1,5 (5/342)	0,9 (3/342)	11,3 (38/337)	1,8 (6/337)	0,9 (3/337)
5	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4,5 (1/22)	0,0 (0/22)	0,0 (0/22)	4,8 (1/21)	0,0 (0/21)	0,0 (0/21)	4,3 (1/23)	0,0 (0/23)	0,0 (0/23)
6	21,5 (28/130)	5,4 (7/130)	0,8 (1/130)	11,9 (13/109)	3,7 (4/109)	0,9 (1/109)	8,7 (10/115)	1,7 (2/115)	0,9 (1/115)	8,8 (10/114)	1,8 (2/114)	0,9 (1/114)
7	16,7 (1/6)	0,0 (0/6)	0,0 (0/6)	3,2 (5/157)	2,5 (4/157)	0,6 (1/157)	2,5 (4/161)	2,5 (4/161)	0,6 (1/161)	2,6 (4/152)	2,6 (4/152)	0,7 (1/152)
<b>Tutti</b>	16,6 (91/549)	4,0 (22/549)	2,4 (13/549)	8,1 (105/1.294)	2,3 (30/1.294)	1,3 (17/1.294)	7,4 (98/1.329)	2,2 (29/1.329)	1,1 (14/1.329)	7,7 (98/1.273)	2,4 (30/1.273)	1,1 (14/1.273)

CVS = tampone vaginale raccolto da un medico, FS = tampone endocervicale femminile, MS = tampone uretrale maschile, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente.

Tabella 2: Studio clinico 1 e Studio clinico 2. Positività delle infezioni da CT e GC, secondo quanto determinato dal test Aptima Combo 2 su campioni di urina maschile, per sito clinico

Sito	% positività (N. positivi/N. analizzati con risultati validi)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	6,0 (6/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
2	3,0 (2/67)	3,0 (2/67)	0,0 (0/67)
3	0,0 (0/109)	0,9 (1/109)	0,0 (0/109)
4	13,0 (13/100)	3,0 (3/100)	1,0 (1/100)
5	13,6 (17/125)	5,6 (7/125)	0,0 (0/125)
6	15,1 (43/284)	7,0 (20/284)	2,1 (6/284)
7	1,4 (3/212)	0,9 (2/212)	0,0 (0/212)
8	1,3 (1/75)	0,0 (0/75)	0,0 (0/75)
9	16,7 (42/251)	5,2 (13/251)	3,2 (8/251)
10	20,5 (17/83)	1,2 (1/83)	0,0 (0/83)
11	4,1 (6/146)	0,7 (1/146)	0,7 (1/146)
12	14,3 (16/112)	4,5 (5/112)	2,7 (3/112)
13	8,9 (10/112)	2,7 (3/112)	2,7 (3/112)
14	7,7 (2/26)	0,0 (0/26)	0,0 (0/26)
<b>Tutti</b>	9,9 (178/1.802)	3,2 (58/1.802)	1,2 (22/1.802)

Nota. La positività a CT e GC è stata valutata tramite campioni di urina maschile da soggetti sintomatici derivanti dallo Studio clinico 2 e campioni di urina maschile da soggetti asintomatici derivanti da entrambi gli studi.



Tabella 3: Studio clinico 3. Positività delle infezioni da CT e GC, secondo quanto determinato dal test Aptima Combo 2 su campioni di urina femminile, per sito clinico

Sito	% positività (N. positivi/N. analizzati con risultati validi)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	14,8 (23/155)	3,2 (5/155)	1,9 (3/155)
2	2,5 (5/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
3	2,0 (4/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
4	6,3 (5/79)	0,0 (0/79)	0,0 (0/79)
5	5,1 (5/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
6	9,8 (15/153)	2,0 (3/153)	2,0 (3/153)
7	7,3 (18/247)	0,0 (0/247)	0,0 (0/247)
8	7,4 (14/189)	1,1 (2/189)	0,0 (0/189)
9	6,7 (6/90)	0,0 (0/90)	1,1 (1/90)
10	6,1 (6/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
11	3,2 (3/93)	0,0 (0/93)	0,0 (0/93)
12	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)
13	8,7 (26/299)	1,0 (3/299)	0,3 (1/299)
14	4,6 (9/196)	0,0 (0/196)	0,0 (0/196)
15	5,0 (5/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
16	8,8 (23/261)	1,5 (4/261)	0,8 (2/261)
17	20,0 (5/25)	4,0 (1/25)	0,0 (0/25)
<b>Tutti</b>	6,7 (172/2.580)	0,7 (18/2.580)	0,4 (10/2.580)

Tabella 4: Studio clinico 4. Positività delle infezioni da CT e GC, secondo quanto determinato dal test Aptima Combo 2 su campioni di tampone rettale e della gola, per sito clinico

Sito	% positività (N. positivi/N. analizzati con risultati validi)					
	RS			TS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	10,6 (15/141)	6,4 (9/141)	2,1 (3/141)	2,8 (4/143)	9,8 (14/143)	0,0 (0/143)
2	6,3 (14/223)	1,3 (3/223)	0,4 (1/223)	0,4 (1/225)	1,3 (3/225)	0,0 (0/225)
3	4,5 (16/357)	4,5 (16/357)	3,4 (12/357)	0,8 (3/363)	5,5 (20/363)	0,3 (1/363)
4	1,8 (2/110)	0,9 (1/110)	0,0 (0/110)	0,9 (1/112)	1,8 (2/112)	0,0 (0/112)
5	4,2 (14/332)	3,6 (12/332)	2,4 (8/332)	1,5 (5/333)	4,5 (15/333)	0,6 (2/333)
6	2,5 (10/395)	5,8 (23/395)	0,8 (3/395)	1,0 (4/398)	7,8 (31/398)	0,3 (1/398)
7	5,5 (16/290)	5,5 (16/290)	3,4 (10/290)	1,7 (5/288)	9,7 (28/288)	0,3 (1/288)
8	10,9 (40/366)	6,3 (23/366)	1,6 (6/366)	4,1 (15/367)	10,4 (38/367)	0,3 (1/367)
9	9,8 (34/348)	12,9 (45/348)	4,6 (16/348)	1,7 (6/355)	17,2 (61/355)	0,8 (3/355)
<b>Tutti</b>	6,3 (161/2.562)	5,8 (148/2.562)	2,3 (59/2.562)	1,7 (44/2.584)	8,2 (212/2.584)	0,3 (9/2.584)

RS = tampone rettale, TS = tampone della gola

Nota. La positività a CT e GC è stata valutata tramite campioni di tampone rettale e della gola da soggetti sintomatici e asintomatici derivanti dallo Studio clinico 4.

### Valori predittivi positivi e negativi per tassi di prevalenza ipotetici

I valori predittivi positivi e negativi stimati (VPP e VPN) del test Aptima Combo 2 per differenti tassi di prevalenza ipotetici sono illustrati per ciascun tipo di campione nella Tabella 5. Per ciascun tipo di campione, il VPP e il VPN sono derivati da diversi tassi di prevalenza ipotetici, mediante le stime sulla sensibilità e specificità da tre studi clinici multicentrici (vedere Tabelle 6, 8, 12 e 14).

Tabella 5: Valori predittivi positivi e negativi per i tassi di prevalenza ipotetici, per tipo di campione

Tipo di campione	Prevalenza ipotetica (%)	Rilevamento CT		Rilevamento GC	
		VPP (%)	VPN (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tampone vaginale raccolto da un medico/ Tampone vaginale raccolto dalla paziente	1	38,9	100	70,6	100
	2	56,3	99,9	82,9	100
	5	76,8	99,9	92,6	99,9
	10	87,5	99,7	96,3	99,7
	15	91,7	99,5	97,7	99,6
	20	94,0	99,3	98,3	99,4
	25	95,5	99,1	98,8	99,2
Campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt	1	100	100	100	100
	2	100	100	100	100
	5	100	99,9	100	100
	10	100	99,8	100	100
	15	100	99,7	100	100
	20	100	99,6	100	100
	25	100	99,4	100	100
Tampone endocervicale femminile	1	58,5	100	85,8	100
	2	74,0	99,9	92,4	100
	5	88,0	99,9	96,9	100
	10	93,9	99,7	98,5	100
	15	96,1	99,5	99,1	100
	20	97,2	99,3	99,3	100
	25	97,9	99,1	99,5	100
Tampone uretrale maschile	1	53,1	100	100	100
	2	69,6	100	100	100
	5	85,5	100	100	100
	10	92,6	100	100	100
	15	95,2	100	100	100
	20	96,6	100	100	100
	25	97,4	100	100	100
Urina maschile	1	83,6	100	77,4	100
	2	91,2	99,9	87,4	100
	5	96,4	99,7	94,7	99,9
	10	98,2	99,5	97,4	99,9
	15	98,9	99,2	98,4	99,8
	20	99,2	98,8	98,8	99,7
	25	99,4	98,4	99,1	99,6
Tampone rettale	1	46,5	99,9	64,2	100
	2	63,7	99,8	78,4	99,9
	5	81,9	99,6	90,3	99,9
	10	90,5	99,1	95,2	99,7
	15	93,8	98,5	96,9	99,6
	20	95,6	97,9	97,8	99,4
	25	96,6	97,3	98,3	99,2

Tabella 5: Valori predittivi positivi e negativi per i tassi di prevalenza ipotetici, per tipo di campione (continua)

Tipo di campione	Prevalenza ipotetica (%)	Rilevamento CT		Rilevamento GC	
		VPP (%)	VPN (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tamponi della gola	1	73,8	99,9	48,0	100
	2	85,1	99,8	65,1	99,9
	5	93,6	99,4	82,8	99,8
	10	96,9	98,7	91,0	99,6
	15	98,0	98,0	94,2	99,3
	20	98,6	97,1	95,8	99,0
	25	98,9	96,2	96,8	98,7

Nota. Le prestazioni del test Aptima Combo 2 sono state valutate usando i risultati dello Studio clinico 1 sui campioni di tampone vaginale, sui campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, sui campioni di tampone endocervicale femminile e uretrale maschile, i risultati dello Studio clinico 2 su campioni di urina da maschi sintomatici, i risultati degli Studi clinici 1 e 2 su campioni di urina da maschi asintomatici e i risultati dello Studio clinico 4 sui campioni di tampone rettale e della gola.

## Prestazioni cliniche

Le indagini cliniche iniziali per stabilire la sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test Aptima Combo 2 sono state portate a termine con un sistema DTS semi-automatizzato. Il test è stato quindi integrato a un sistema Tigris DTS completamente automatizzato, e infine trasferito su un sistema Panther completamente automatizzato.

Con il sistema DTS, è stato eseguito uno studio clinico multicentrico (17) per valutare la sensibilità e la specificità del test mediante tamponi endocervicali e campioni di urina raccolti da pazienti di genere femminile. I risultati dell'analisi con Aptima Combo 2 sono stati confrontati con uno stato di infezione del paziente di 1.391 pazienti per il rilevamento di CT, e di 1.484 pazienti per il rilevamento di GC.

Per il rilevamento di CT, la sensibilità e la specificità dei tamponi endocervicali sono state rispettivamente del 94,2% (IC al 95%: 90,1-97,0%) e del 97,6% (IC al 95%: 96,6-98,4%). A paragone, la sensibilità e la specificità dei campioni di urina sono state del 94,7% (IC al 95%: 90,7-97,3%) e del 98,9% (IC al 95%: 98,1-99,4%).

Per il rilevamento di GC, la sensibilità e la specificità dei tamponi endocervicali sono state rispettivamente del 99,2% (IC al 95%: 95,7-100%) e del 98,7% (IC al 95%: 98,0-99,3%). A paragone, la sensibilità e la specificità dei campioni di urina sono state del 91,3% (IC al 95%: 85,0-95,6%) e del 99,3% (IC al 95%: 98,6-99,6%).

Studi clinici successivi, volti a valutare le prestazioni del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther sono descritti di seguito in dettaglio.

Sono stati eseguiti quattro studi clinici. Le prestazioni cliniche del test Aptima Combo 2 sono state valutate mediante campioni di tampone uretrale maschile, tampone vaginale, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e campioni di tampone endocervicale nello Studio clinico 1, mediante campioni di urina maschile nello Studio clinico 2, campioni di urina femminile nello Studio clinico 3 e campioni di tampone rettale e della gola nello Studio clinico 4.

### **Studio clinico 1. Studio clinico su campioni di tampone vaginale, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, campioni di tampone endocervicale femminile e campioni di tampone uretrale maschile<sup>2</sup>**

È stato condotto uno studio clinico multicentrico, prospettico, per stabilire le prestazioni cliniche del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther. Sono stati raccolti campioni da uomini (n=580) e donne (n=1.332) sia sintomatici sia asintomatici, arruolati in 7 centri clinici distinti dal punto di vista geografico ed etnico negli Stati Uniti, che includevano cliniche ostetriche e ginecologiche, per il controllo delle nascite, per la salute pubblica e per malattie a trasmissione sessuale. I soggetti sono stati classificati come sintomatici se riportavano sintomi. I soggetti sono stati classificati come asintomatici se non riportavano sintomi. Dei 580 soggetti di genere maschile, nessuno aveva meno di 18 anni di età, 72 avevano tra 18 e 20 anni, 201 avevano tra 21 e 25 anni, e 307 avevano più di 25 anni. Dei 1.332 soggetti di genere femminile, 11 avevano tra 14 e 15 anni, 59 avevano tra 16 e 17 anni, 319 avevano tra 18 e 20 anni, 401 avevano tra 21 e 25 anni, e 542 avevano più di 25 anni.

Per ogni soggetto di genere maschile sono stati raccolti fino a 2 campioni (1 tampone uretrale, e 1 campione di urina di primo getto, in questo ordine), mentre per ogni soggetto di genere

<sup>2</sup> Questo studio ha incluso l'analisi di campioni di urina maschile con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther che non era stata inclusa nei risultati originali delle prestazioni a causa della bassa prevalenza di GC nella popolazione in studio.

femminile sono stati raccolti fino a 4 campioni (1 campione di urina di primo getto, 1 tampone vaginale, 1 campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt e 1 tampone endocervicale, in questo ordine). Tutti i campioni sono stati raccolti da un medico, ad eccezione dei campioni di urina e di circa metà dei campioni di tampone vaginale, raccolti dai soggetti presso la clinica. Circa metà dei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt è stata prelevata con uno spazzolino per prelievo endocervicale; l'altra metà è stata raccolta con spatola e cytobrush. I campioni sono stati preparati per l'analisi Aptima secondo le istruzioni del foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni Aptima corrispondente.

Tutti i campioni valutabili (567 campioni di tampone uretrale maschile, 580 campioni di urina maschile, 1.319 campioni di tampone vaginale, 1.330 campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e 1.310 campioni di tampone endocervicale) sono stati analizzati con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, secondo le istruzioni del foglietto illustrativo. I campioni sono stati suddivisi fra tre laboratori (due laboratori esterni e un laboratorio interno). I campioni che hanno prodotto risultati iniziali non validi, dubbi o errati sono stati sottoposti a nuova analisi. Diciotto (18) campioni di tampone uretrale maschile, 25 campioni di tampone vaginale, 1 campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt e 37 campioni di tampone endocervicale hanno prodotto risultati finali non validi e sono stati esclusi dalle analisi. La maggior parte dei risultati non validi è stata causata da un volume di campione insufficiente. Un tampone vaginale e 1 tampone endocervicale hanno prodotto risultati finali dubbi per CT, mentre 1 campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt e 1 tampone endocervicale hanno prodotto risultati finali dubbi per GC. Questi campioni sono stati esclusi dalle analisi.

I campioni di tampone uretrale maschile, i campioni di urina maschile e femminile e i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati analizzati con test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) muniti di marchio CE, per stabilire lo stato di infezione. L'algoritmo dello stato di infezione ha impiegato i risultati prodotti da due tipi di campione e due test NAAT di riferimento. I soggetti sono stati catalogati come infetti in presenza di un risultato positivo in ciascuno dei due test NAAT di riferimento. Riguardo ai soggetti di genere femminile, se i risultati positivi dei test NAAT erano prodotti solo dai campioni di urina e non dai campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, il soggetto veniva catalogato come infetto. Tuttavia, per la valutazione dei tipi di campione diversi dall'urina, i campioni sono stati considerati non infetti. I soggetti non catalogabili come infetti o non infetti sono stati esclusi dalle analisi prestazionali.

Inoltre, i campioni di urina maschile analizzati con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther sono stati esclusi dalle analisi prestazionali a causa della bassa prevalenza di GC nella popolazione in studio, in particolar modo nei soggetti asintomatici.

## Studio clinico 2. Studio clinico sui campioni di urina maschile

È stato condotto uno studio clinico multicentrico, prospettico, per stabilire le caratteristiche delle prestazioni del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, su campioni di urina maschile. Sono stati raccolti campioni da uomini (n=1.492) sia sintomatici sia asintomatici, arruolati in 13 siti di ricerca clinica, cliniche per il controllo delle nascite, per la salute pubblica, per la salute maschile e per le malattie a trasmissione sessuale, distinti dal punto di vista geografico ed etnico negli Stati Uniti. I soggetti sono stati classificati come sintomatici se riportavano sintomi. I soggetti sono stati classificati come asintomatici se non riportavano sintomi. Dei 1.492 soggetti arruolati, 14 si sono ritirati.

Da ogni soggetto sono stati raccolti due campioni (1 tampone uretrale e 1 campione di urina di primo getto, in questo ordine). I campioni di tampone uretrale sono stati raccolti da un medico, mentre i campioni di urina sono stati raccolti dal soggetto nella clinica. I campioni di urina di ogni soggetto sono stati trattati in campioni multipli per l'analisi CT/GC con NAAT distinti, secondo le

istruzioni del foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni corrispondente. I campioni di urina maschile destinati all'analisi con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther sono stati suddivisi fra tre laboratori esterni.

Tutti i 1.478 campioni di urina maschile dei soggetti non ritirati sono stati analizzati con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, secondo le istruzioni del foglietto illustrativo del test Aptima Combo 2. I campioni che hanno prodotto risultati iniziali non validi, dubbi o errati sono stati sottoposti a nuova analisi. Un campione di urina maschile ha prodotto un risultato finale non valido ed è stato escluso dalle analisi. Il risultato non valido è stato causato da un volume di campione insufficiente. Dei rimanenti 1.477 soggetti di genere maschile valutabili, 46 avevano tra 16 e 17 anni, 155 avevano tra 18 e 20 anni, 524 avevano tra 21 e 30 anni, 279 avevano tra 31 e 40 anni e 473 avevano più di 40 anni.

I campioni di tampone uretrale maschile e i campioni di urina sono stati analizzati con test NAAT approvati, per stabilire lo stato di infezione. L'algoritmo dello stato di infezione ha impiegato i risultati prodotti dal tampone uretrale e dal campione di urina con un test NAAT di riferimento per CT e GC, e i risultati prodotti dal campione di urina con due test NAAT di riferimento per CT e GC aggiuntivi, per generare quattro risultati di riferimento per ciascun analita. I soggetti sono stati catalogati come infetti in presenza di un risultato positivo in almeno due dei test NAAT di riferimento. I soggetti non catalogabili come infetti o non infetti sono stati esclusi dalle analisi prestazionali; 1 soggetto ha prodotto uno stato di infezione da CT indeterminato ed è stato escluso dalle analisi prestazionali per il rilevamento di CT.

### **Studio clinico 3. Studio clinico sui campioni di urina femminile**

È stato condotto uno studio retrospettivo che ha utilizzato i risultati e i campioni di urina femminile rimanenti di un precedente studio clinico multicentrico, prospettico, per stabilire le caratteristiche delle prestazioni del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, su campioni di urina femminile. Sono stati raccolti campioni da donne (n=2.640) sia sintomatiche sia asintomatiche, arruolate in 17 siti clinici distinti dal punto di vista geografico ed etnico negli Stati Uniti, che includevano cliniche per il controllo delle nascite, cliniche accademiche e per la salute pubblica. I soggetti sono stati classificati come sintomatici se riportavano sintomi. I soggetti sono stati classificati come asintomatici se non riportavano sintomi. Dei 2.640 soggetti arruolati, 42 si sono ritirati.

Da ogni soggetto sono stati impiegati tre campioni (1 campione di urina di primo getto e 2 tamponi vaginali, in questo ordine). I campioni di urina sono stati raccolti dal soggetto nella clinica e i campioni di tampone vaginale sono stati raccolti da un medico. I campioni di urina di ogni soggetto sono stati trattati in campioni multipli per l'analisi CT/GC con test NAAT distinti, secondo le istruzioni del foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni corrispondente. I campioni di urina femminile destinati all'analisi con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther sono stati suddivisi fra tre laboratori esterni.

I campioni di urina femminile sono stati analizzati con test NAAT approvati, per stabilire un risultato dell'algoritmo di comparazione composito (Composite Comparator Algorithm - CCA). Il CCA ha impiegato i risultati dei campioni di urina prodotti da un massimo di tre test NAAT di riferimento per CT e GC, allo scopo di generare risultati di riferimento per ogni analita. I soggetti sono stati catalogati come positivi in presenza di 2 su 3 risultati positivi dai test NAAT di riferimento, e negativi in presenza di 2 su 3 risultati negativi dai test NAAT di riferimento. I soggetti non catalogabili come CCA-positivi o CCA-negativi sono stati esclusi dalle analisi prestazionali.

I campioni di urina di 2.581 soggetti dei 2.598 non ritirati sono stati analizzati con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, secondo le istruzioni del foglietto illustrativo del test Aptima Combo 2. Per diciassette soggetti, i campioni di urina sono stati ritirati o non raccolti (risultati

mancanti del test Aptima Combo 2 per CT e GC [sistema Panther]). I campioni che hanno prodotto risultati iniziali non validi, dubbi o errati sono stati sottoposti a nuova analisi. Dopo la nuova analisi, tutti i 2.581 campioni hanno prodotto risultati finali validi. Un campione aveva prodotto un risultato dubbio per CT, alla ripetizione del test, e un campione aveva prodotto un risultato dubbio per GC, alla ripetizione del test.

Dei 2.581 soggetti con risultati validi nel test Aptima Combo 2 (sistema Panther), 2.580 hanno evidenziato uno stato di comparazione composito conclusivo per CT e/o GC e sono stati considerati valutabili per le prestazioni; un soggetto ha dato uno stato di comparazione composito ignoto per CT e GC insieme, e non è stato considerato valutabile. Un soggetto valutabile ha dato un risultato finale dubbio per CT (risultato GC negativo), e un soggetto valutabile ha dato un risultato finale dubbio per GC (risultato CT negativo). Dei 2.580 soggetti valutabili, 47 avevano tra 16 e 17 anni, 346 avevano tra 18 e 20 anni, 1.350 avevano tra 21 e 30 anni, 550 avevano tra 31 e 40 anni, e 287 avevano più di 40 anni.

Dei 2.580 soggetti valutabili, 2.572 erano valutabili per le analisi prestazionali sul rilevamento di CT (incluso un soggetto con risultato finale dubbio). Gli 8 soggetti rimanenti hanno evidenziato uno stato di comparazione composito ignoto per CT. Dei 2.580 soggetti valutabili, 2.579 erano valutabili per le analisi prestazionali sul rilevamento di GC (incluso un soggetto con risultato finale dubbio). Il soggetto rimanente ha evidenziato uno stato di comparazione composito ignoto per GC. I campioni con risultati finali dubbi sono stati catalogati come falsi negativi in relazione al risultato del CCA (47).

Inoltre, quando messi a confronto per mezzo dell'algoritmo dello stato di infezione del paziente (Patient Infected Status - PIS), i campioni di urina femminile hanno rilevato l'8,3% in meno di infezioni da CT, rispetto ai campioni di tampone vaginale ed endocervicale, e il 12,9% in meno di infezioni da GC, rispetto ai campioni di tampone vaginale e il 15,2% in meno di infezioni da GC rispetto ai campioni di tampone endocervicale.

#### **Studio clinico 4. Studio clinico su campioni di tampone della gola e rettale**

È stato condotto uno studio clinico multicentrico, prospettico, per stabilire le caratteristiche delle prestazioni del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, su campioni di tampone della gola e rettale. I campioni sono stati raccolti da donne e uomini sintomatici e asintomatici, arruolati in 9 siti clinici distinti dal punto di vista geografico ed etnico negli Stati Uniti, e che comprendevano cliniche per lo screening delle malattie sessualmente trasmissibili, per la pianificazione delle nascite, per la salute degli studenti, per la salute della donna, nonché cliniche per il trattamento dell'HIV e cliniche dedicate alla popolazione lesbica, gay, bisessuale e transgender (LGBT). I soggetti sono stati classificati come sintomatici per la zona anatomica della gola e/o del retto, se il soggetto aveva riportato sintomi specifici per quella zona. Dei 2.767 soggetti arruolati, 8 non hanno portato a termine la visita di raccolta e non hanno fornito alcun campione a scopo analitico; i campioni di 167 soggetti sono stati analizzati ma esclusi a causa di escursioni termiche che hanno compromesso l'integrità dei campioni, e i campioni di 1 soggetto non sono stati analizzati per errore.

Dei 2.591 soggetti non esclusi, dei quali è stato analizzato almeno un tipo di campione, 181 avevano tra 18 e 20 anni, 565 avevano tra 21 e 25 anni, e 1.845 avevano più di 25 anni.

Da ciascun soggetto, sono stati raccolti da un medico fino a otto campioni: 4 campioni di tampone della gola e 4 campioni di tampone rettale, in ordine randomizzato. I campioni sono stati trattati per l'analisi CT/GC con il test Aptima Combo 2 e NAAT diversi, secondo le istruzioni nel foglietto illustrativo del kit di raccolta dei campioni del test corrispondente.



I risultati di un massimo di tre test NAAT di riferimento, approvati per il rilevamento di infezioni urogenitali da CT/GC e convalidati per l'uso con campioni di tampone della gola e rettale, sono stati impiegati per stabilire lo stato di infezione della zona anatomica (Anatomic Site Infected Status - ASIS) in ciascuna di esse per ogni soggetto. L'ASIS è stato stabilito in base ai risultati prodotti dall'analisi dello stesso tipo di campione. I soggetti sono stati catalogati come infetti in presenza di un risultato positivo in almeno due test NAAT di riferimento, e come non infetti in presenza di almeno 2 risultati di riferimento negativi; il terzo riferimento (tie-breaker) era richiesto solo in caso di discordanza tra i primi 2 risultati di riferimento.

In totale, sono stati analizzati 5.500 campioni con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, inclusi i campioni raccolti dai 167 soggetti con risultati esclusi a causa delle escursioni termiche. I campioni sono stati suddivisi tra due laboratori esterni. Le istruzioni per i siti chiedevano di sottoporre a nuova analisi i campioni che avessero prodotto risultati iniziali non validi, dubbi o errati. Dei 5.500 campioni analizzati, 2 (0,04%) hanno dato risultati iniziali non validi, e 30 (0,55%) hanno dato risultati iniziali dubbi sia per CT sia per GC. Entrambi i campioni con risultati iniziali non validi sono stati sottoposti a nuova analisi; in quella occasione, un campione si è rivelato negativo per CT e GC, e l'altro ha confermato la non validità del risultato. Dei 30 campioni con risultati iniziali dubbi, 5 non sono stati rianalizzati, 14 hanno confermato il risultato dubbio in occasione della nuova analisi, 5 hanno prodotto risultati negativi alla nuova analisi, 5 hanno dato risultati positivi alla nuova analisi e 1 si è rivelato non valido alla nuova analisi.

Dei 2.591 soggetti non esclusi, dei quali almeno un tipo di campione è stato analizzato, sono stati esclusi dalle analisi prestazionali i campioni elencati di seguito: 6 campioni della gola sono stati esclusi dalle valutazioni delle prestazioni per CT (4 non analizzati con il test Aptima Combo 2 e 2 con ASIS non valido/indeterminato); 12 campioni della gola sono stati esclusi dalle valutazioni delle prestazioni per GC (4 con risultato nullo riportato per il test Aptima Combo 2, 3 con risultati finali dubbi con il test Aptima Combo 2 e 5 con ASIS non valido/indeterminato); 29 campioni rettali sono stati esclusi dalle valutazioni delle prestazioni per CT (2 non erano stati raccolti, 1 con risultati non validi con il test Aptima Combo 2, 9 campioni non erano stati analizzati con il test Aptima Combo 2, 12 con risultati finali dubbi con il test Aptima Combo 2 (2 dei quali con ASIS indeterminato), e 5 con ASIS non valido/indeterminato); e 22 campioni di tampone rettale sono stati esclusi dalle valutazioni delle prestazioni per GC (2 non erano stati raccolti, 1 con risultati non validi con il test Aptima Combo 2, 9 campioni non erano stati analizzati con il test Aptima Combo 2, 5 con risultati finali dubbi con il test Aptima Combo 2 e 5 con ASIS non valido/indeterminato).

### Risultati prestazionali per *Chlamydia trachomatis*

Le caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT sono state valutate per ciascun tipo di campione e sono illustrate nelle Tabelle 6, 7 e 8, inclusi i dati dei quattro studi clinici. L'algoritmo dello stato di infezione differiva nei quattro studi clinici (vedere le Tabelle da 18 a 23 per gli algoritmi dello stato di infezione da CT). La Tabella 6 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, nonché la prevalenza di CT (in base allo stato di infezione) nei campioni di urina maschile e nei campioni di tampone uretrale maschile, come anche nei campioni di tampone vaginale, di tampone endocervicale e nei campioni PCyt.

La Tabella 7 mostra la percentuale di concordanza positiva (Positive Percent Agreement - PPA) e la percentuale di concordanza negativa (Negative Percent Agreement - NPA) del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, in base al CCA nei campioni di urina femminile.

La Tabella 8 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, nonché la prevalenza di CT in base all'ASIS nei campioni di tampone della gola e di tampone rettale.

**Tabella 6: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT nei campioni da soggetti di genere femminile e maschile**

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
CVS/PVS	1.274	104	18	1.149	3	8,4	97,2 (92,1-99,0)	98,5 (97,6-99,0)	85,2 (78,8-90,5)	99,7 (99,3-99,9)
PCyt	1.311	112	0	1.197	2	8,7	98,2 (93,8-99,5)	100 (99,7-100)	100 (96,9-100)	99,8 (99,4-100)
FS	1.254	104	8	1.139	3	8,5	97,2 (92,1-99,0)	99,3 (98,6-99,6)	92,9 (87,1-96,7)	99,7 (99,3-99,9)
MS	549	100	4	445	0	18,2	100 (96,3-100)	99,1 (97,7-99,7)	96,2 (90,8-98,9)	100 (99,2-100)
MU	1.799	197	3	1.589	10	11,5	95,2 (91,3-97,4)	99,8 (99,4-99,9)	98,5 (95,8-99,7)	99,4 (98,9-99,7)

IC = intervallo di confidenza, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico FN = falso negativo, FP = falso positivo, FS = tampone endocervicale femminile, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, VPN = valore predittivo negativo, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, VPP = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, TN = vero negativo, TP = vero positivo.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone uretrale maschile, di tampone vaginale, dei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e dei campioni di tampone endocervicale derivano dallo Studio clinico 1. I risultati dei campioni sintomatici di urina maschile derivano dallo Studio clinico 2, mentre i risultati dei campioni asintomatici di urina maschile derivano dagli Studi clinici 1 e 2.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

**Tabella 7: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT nei campioni di urina femminile**

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (IC al 95%) <sup>3</sup>	% NPA (IC al 95%) <sup>3</sup>
FU	2.572	174	5	2.391	2	98,9 (96,0-99,7)	99,8 (99,5-99,9)

AC2 = test Aptima Combo 2, CCA = algoritmo di comparazione composito, IC = intervallo di confidenza, FU = urina femminile, NPA = percentuale di concordanza negativa, PPA = percentuale di concordanza positiva.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni sintomatici e asintomatici di urina femminile derivano dallo Studio clinico 3.

<sup>2</sup> Include i risultati dubbi dall'analisi con AC2 sul sistema Panther. I risultati dubbi dall'analisi con AC2 sono considerati come indeterminati; è necessario raccogliere un nuovo campione.

<sup>3</sup> Punteggio IC.

**Tabella 8: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT nei campioni di tampone rettale e tampone della gola**

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
RS	2.562	197	25	2.322	18	8,4	91,6 <sup>4</sup> (87,2-94,6)	98,9 <sup>4</sup> (98,4-99,3)	88,7 (84,4-92,3)	99,2 (98,8-99,5)
TS	2.585	45	8	2.526	6	2,0	88,2 (76,6-94,5)	99,7 (99,4-99,8)	84,9 (74,5-92,5)	99,8 (99,5-99,9)

IC = intervallo di confidenza, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VPN = valore predittivo negativo, VPP = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, RS = tampone rettale, TN = vero negativo, TP = vero positivo, TS = tampone della gola.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone rettale e della gola derivano dallo Studio clinico 4.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

<sup>4</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,4% (10/2.572). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari all'89,5% (197/220), IC al 95%: 84,8%-92,9%, e la specificità è pari al 98,7% (2.322/2.352), IC al 95%: 98,2%-99,1%.

La Tabella 9 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, nonché la prevalenza di CT (in base allo stato di infezione) nei campioni di urina maschile e nei campioni di tampone uretrale maschile, come anche nei campioni di tampone vaginale, di tampone endocervicale e nei campioni PCyt, in base allo stato sintomatico. La prevalenza di CT era superiore negli uomini e nelle donne sintomatici, rispetto ai soggetti asintomatici.

La Tabella 10 mostra la PPA e l'NPA del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, in base al CCA nei campioni di urina femminile, rispetto allo stato sintomatico.

La Tabella 11 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per CT, in base all'ASIS nei campioni di tampone della gola e di tampone rettale, rispetto allo stato sintomatico. La prevalenza di CT era superiore nei soggetti sintomatici, rispetto ai soggetti asintomatici.

Tabella 9: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT in base allo stato sintomatico, nei campioni da soggetti di genere femminile e maschile

Tipo di campione <sup>1</sup>	Stato sintomatico	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
CVS/PVS	Sint	810	73	8	729	0	9,0	100 (95,0-100)	98,9 (97,9-99,4)	90,1 (82,3-95,5)	100 (99,5-100)
	Asint	464	31	10	420	3	7,3	91,2 (77,0-97,0)	97,7 (95,8-98,7)	75,6 (63,1-86,2)	99,3 (98,1-99,8)
PCyt	Sint	838	76	0	762	0	9,1	100 (95,2-100)	100 (99,5-100)	100 (95,4-100)	100 (99,5-100)
	Asint	473	36	0	435	2	8,0	94,7 (82,7-98,5)	100 (99,1-100)	100 (91,1-100)	99,5 (98,5-99,9)
FS	Sint	794	71	5	718	0	8,9	100 (94,9-100)	99,3 (98,4-99,7)	93,4 (85,9-97,8)	100 (99,5-100)
	Asint	460	33	3	421	3	7,8	91,7 (78,2-97,1)	99,3 (97,9-99,8)	91,7 (79,9-98,0)	99,3 (98,1-99,8)
MS	Sint	238	59	1	178	0	24,8	100 (93,9-100)	99,4 (96,9-99,9)	98,3 (91,5-100)	100 (98,0-100)
	Asint	311	41	3	267	0	13,2	100 (91,4-100)	98,9 (96,8-99,6)	93,2 (82,5-98,5)	100 (98,7-100)
MU	Sint	497	85	1	406	5	18,1	94,4 (87,6-97,6)	99,8 (98,6-100)	98,8 (94,1-100)	98,8 (97,3-99,6)
	Asint	1.302	112	2	1.183	5	9,0	95,7 (90,4-98,2)	99,8 (99,4-100)	98,2 (94,1-99,8)	99,6 (99,1-99,9)

Asint = asintomatico, IC = intervallo di confidenza, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico, FN = falso negativo, FP = falso positivo, FS = tampone endocervicale femminile, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, VPN = valore predittivo negativo, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, VPP = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, Sint = sintomatico, TN = vero negativo, TP = vero positivo.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone uretrale maschile, di tampone vaginale, dei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e dei campioni di tampone endocervicale derivano dallo Studio clinico 1. I risultati dei campioni sintomatici di urina maschile derivano dallo Studio clinico 2, mentre i risultati dei campioni asintomatici di urina maschile derivano dagli Studi clinici 1 e 2.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Tabella 10: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT in base allo stato sintomatico, nei campioni di urina femminile

Tipo di campione <sup>1</sup>	Stato sintomatico	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2- <sup>2</sup>	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (IC al 95%) <sup>3</sup>	% NPA (IC al 95%) <sup>3</sup>
FU	Sint	1.379	109	2 <sup>4</sup>	1.267 <sup>5</sup>	1	99,1 (95,0-99,8)	99,8 (99,4-100)
	Asint	1.193	65	3 <sup>6</sup>	1.124 <sup>7</sup>	1 <sup>2</sup>	98,5 (91,9-99,7)	99,7 (99,2-99,9)

AC2 = test Aptima Combo 2, Asint = asintomatico, CCA = algoritmo di comparazione composito, IC = intervallo di confidenza, FU = urina femminile, NPA = percentuale di concordanza negativa, PPA = percentuale di concordanza positiva, Sint = sintomatico.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni sintomatici e asintomatici di urina femminile derivano dallo Studio clinico 3.

<sup>2</sup> Include i risultati dubbi dall'analisi con AC2 sul sistema Panther. I risultati dubbi dall'analisi con AC2 sono considerati come indeterminati; è necessario raccogliere un nuovo campione.

<sup>3</sup> Punteggio IC.

<sup>4</sup> 2/2 soggetti hanno prodotto risultati positivi a CT per i campioni di tampone vaginale in entrambi i test NAAT di riferimento.

<sup>5</sup> 38/1.267 soggetti hanno prodotto almeno un risultato positivo a CT per i campioni di tampone vaginale in un test NAAT di riferimento; per 11/1.267 soggetti, uno o più risultati di riferimento per i campioni di tampone vaginale non erano disponibili; 1.218/1.267 soggetti hanno prodotto risultati di riferimento negativi per i campioni di tampone vaginale.

<sup>6</sup> 1/3 soggetti hanno prodotto risultati positivi a CT per i campioni di tampone vaginale in entrambi i test NAAT di riferimento; 2/3 soggetti hanno prodotto risultati di riferimento negativi per i campioni di tampone vaginale.

<sup>7</sup> 20/1.124 soggetti hanno prodotto almeno un risultato positivo a CT per i campioni di tampone vaginale in un test NAAT di riferimento; per 11/1.124 soggetti, uno o più risultati di riferimento per i campioni di tampone vaginale non erano disponibili; 1.093/1.124 soggetti hanno prodotto risultati di riferimento negativi per i campioni di tampone vaginale.

Tabella 11: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT in base allo stato sintomatico, nei campioni di tampone rettale e tampone della gola

Tipo di campione <sup>1</sup>	Sintomo Stato	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
RS	Sint	190	23	2	164	1	12,6	95,8 <sup>4</sup> (79,8-99,3)	98,8 <sup>4</sup> (95,7-99,7)	92,0 (77,0-98,8)	99,4 (97,0-100)
	Asint	2.372	174	23	2.158	17	8,1	91,1 <sup>5</sup> (86,2-94,4)	98,9 <sup>5</sup> (98,4-99,3)	88,3 (83,6-92,1)	99,2 (98,8-99,5)
TS	Sint	306	9	1	296	0	2,9	100 (70,1-100)	99,7 (98,1-99,9)	90,0 (61,9-99,7)	100 (99,0-100)
	Asint	2.279	36	7	2.230	6	1,8	85,7 (72,2-93,3)	99,7 (99,4-99,8)	83,7 (71,9-92,4)	99,7 (99,5-99,9)

IC = intervallo di confidenza, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VPN = valore predittivo negativo, PPV = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, RS = tampone rettale, Sint = sintomatico, TN = vero negativo, TP = vero positivo, TS = tampone della gola.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone rettale e della gola derivano dallo Studio clinico 4.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

<sup>4</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,5% (1/191). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 95,8% (23/24), IC al 95%: 79,8%-99,3%, e la specificità è pari al 98,2% (164/167), IC al 95%: 94,9%-99,4%.

<sup>5</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,4% (9/2.381). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 88,8% (174/196), IC al 95%: 83,6%-92,5%, e la specificità è pari al 98,8% (2.158/2.185), IC al 95%: 98,2%-99,1%.

### Risultati delle prestazioni per *Neisseria gonorrhoeae*

Le caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC sono state valutate per ciascun tipo di campione e sono illustrate nelle Tabelle 12, 13 e 14, inclusi i dati dei quattro studi clinici. L'algoritmo dello stato di infezione differiva nei quattro studi clinici (vedere le Tabelle da 24 a 29 per gli algoritmi dello stati di infezione di GC). La Tabella 12 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC, nonché la prevalenza di GC (in base allo stato di infezione) nei campioni di urina maschile e nei campioni di tampone uretrale maschile, come anche nei campioni di tampone vaginale, di tampone endocervicale e nei campioni PCyt.

La Tabella 13 mostra la PPA e l'NPA del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC, in base al CCA nei campioni di urina femminile.

La Tabella 14 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC, nonché la prevalenza di GC in base all'ASIS nei campioni di tampone rettale e di tampone della gola.

**Tabella 12: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC nei campioni da soggetti di genere femminile e maschile**

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
CVS/PVS	1.258	42	5	1.210	1	3,4	97,7 (87,9-99,6)	99,6 (99,0-99,8)	89,4 (78,6-96,1)	99,9 (99,6-100)
PCyt	1.293	43	0	1.250	0	3,3	100 (91,8-100)	100 (99,7-100)	100 (92,1-100)	100 (99,7-100)
FS	1.238	42	2	1.194	0	3,4	100 (91,6-100)	99,8 (99,4-100)	95,5 (85,4-99,4)	100 (99,7-100)
MS	546	34	0	512	0	6,2	100 (89,8-100)	100 (99,3-100)	100 (90,2-100)	100 (99,3-100)
MU	1.797	75	5	1.716	1	4,2	98,7 (92,9-99,8)	99,7 (99,3-99,9)	93,8 (86,7-97,8)	99,9 (99,7-100)

IC = intervallo di confidenza, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico FN = falso negativo, FP = falso positivo, FS = tampone endocervicale femminile, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, VPN = valore predittivo negativo, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, VPP = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, TN = vero negativo, TP = vero positivo.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone vaginale, dei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, dei campioni di tampone endocervicale e dei campioni di tampone uretrale maschile derivano dallo Studio clinico 1. I risultati dei campioni sintomatici di urina maschile derivano dallo Studio clinico 2, mentre i risultati dei campioni asintomatici di urina maschile derivano dagli Studi clinici 1 e 2.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

**Tabella 13: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC nei campioni di urina femminile**

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (IC al 95%) <sup>3</sup>	% NPA (IC al 95%) <sup>3</sup>
FU	2.579	28	0	2.550	1	96,6 (82,8-99,4)	100 (99,8-100)

AC2 = test Aptima Combo 2, CCA = algoritmo di comparazione composito, IC = intervallo di confidenza, FU = urina femminile, NPA = percentuale di concordanza negativa, PPA = percentuale di concordanza positiva.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni sintomatici e asintomatici di urina femminile derivano dallo Studio clinico 3.

<sup>2</sup> Include i risultati dubbi dall'analisi con AC2 sul sistema Panther. I risultati dubbi dall'analisi con AC2 sono considerati come indeterminati; è necessario raccogliere un nuovo campione.

<sup>3</sup> Punteggio IC.

Tabella 14: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC nei campioni di tampone rettale e tampone della gola

Tipo di campione <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% Preval	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
<b>RS</b>	2.569	192	13	2.359	5	7,7	97,5 <sup>4</sup> (94,2-98,9)	99,5 <sup>4</sup> (99,1-99,7)	93,7 (89,8-96,4)	99,8 (99,5-99,9)
<b>TS</b>	2.579	195	25	2.351	8	7,9	96,1 <sup>5</sup> (92,4-98,0)	98,9 <sup>5</sup> (98,5-99,3)	88,6 (84,2-92,2)	99,7 (99,3-99,9)

IC = intervallo di confidenza, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VPN = valore predittivo negativo, PPV = valore predittivo positivo, Preval = prevalenza, RS = tampone rettale, TN = vero negativo, TP = vero positivo, TS = tampone della gola.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone rettale e della gola derivano dallo Studio clinico 4.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

<sup>4</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,2% (5/2.574). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 96,5% (192/199), IC al 95%: 92,9%-98,3% e la specificità è pari al 99,3% (2.359/2.375), IC al 95%: 98,9%-99,6%.

<sup>5</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,1% (3/2.582). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 96,1% (195/203), IC al 95%: 92,4%-98,0%, e la specificità è pari al 98,8% (2.351/2.379), IC al 95%: 98,3%-99,2%.

La Tabella 15 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC, nonché la prevalenza di GC (in base allo stato di infezione) nei campioni di urina maschile e nei campioni di tampone uretrale maschile, come anche nei campioni di tampone vaginale, di tampone endocervicale e nei campioni PCyt, in base allo stato sintomatico. La prevalenza di GC era superiore negli uomini sintomatici, ma simile nelle donne sintomatiche e asintomatiche.

La Tabella 16 mostra la PPA e l'NPA del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di CT, in base al CCA nei campioni di urina femminile, rispetto allo stato sintomatico.

La Tabella 17 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC, nonché la prevalenza di GC in base all'ASIS nei campioni di tampone della gola e di tampone rettale, in base allo stato sintomatico. La prevalenza di GC era superiore nei soggetti sintomatici, rispetto ai soggetti asintomatici.

Tabella 15: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC in base allo stato sintomatico, nei campioni da soggetti di genere femminile e maschile

Tipo di campione <sup>1</sup>	Stato sintomatico	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
CVS/PVS	Sint	802	27	4	771	0	3,4	100 (87,5-100)	99,5 (98,7-99,8)	87,1 (72,6-96,1)	100 (99,6-100)
	Asint	456	15	1	439	1	3,5	93,8 (71,7-98,9)	99,8 (98,7-100)	93,8 (74,0-99,8)	99,8 (98,9-100)
PCyt	Sint	829	27	0	802	0	3,3	100 (87,5-100)	100 (99,5-100)	100 (88,0-100)	100 (99,6-100)
	Asint	464	16	0	448	0	3,4	100 (80,6-100)	100 (99,1-100)	100 (81,3-100)	100 (99,3-100)
FS	Sint	785	26	1	758	0	3,3	100 (87,1-100)	99,9 (99,3-100)	96,3 (82,4-99,9)	100 (99,5-100)
	Asint	453	16	1	436	0	3,5	100 (80,6-100)	99,8 (98,7-100)	94,1 (74,3-99,8)	100 (99,3-100)
MS	Sint	236	31	0	205	0	13,1	100 (89,0-100)	100 (98,2-100)	100 (89,5-100)	100 (98,3-100)
	Asint	310	3	0	307	0	1,0	100 (43,9-100)	100 (98,8-100)	100 (44,4-100)	100 (99,3-100)
MU	Sint	497	66	1	430	0	13,3	100 (94,5-100)	99,8 (98,7-100)	98,5 (92,3-100)	100 (99,2-100)
	Asint	1.300	9	4	1.286	1	0,8	90,0 (59,6-98,2)	99,7 (99,2-99,9)	69,2 (45,6-91,7)	99,9 (99,7-100)

Asint = asintomatico, IC = intervallo di confidenza, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico, FN = falso negativo, FP = falso positivo, FS = tampone endocervicale femminile, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, VPN = valore predittivo negativo, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, VPP = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, Sint = sintomatico, TN = vero negativo, TP = vero positivo.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone vaginale, dei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, dei campioni di tampone endocervicale e dei campioni di tampone uretrale maschile derivano dallo Studio clinico 1. I risultati dei campioni sintomatici di urina maschile derivano dallo Studio clinico 2, mentre i risultati dei campioni asintomatici di urina maschile derivano dagli Studi clinici 1 e 2.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Tabella 16: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC in base allo stato sintomatico, nei campioni di urina femminile

Tipo di campione <sup>1</sup>	Stato sintomatico	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2- <sup>2</sup>	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (IC al 95%) <sup>3</sup>	% NPA (IC al 95%) <sup>3</sup>
FU	Sint	1.383	19	0	1.363 <sup>4</sup>	1	95,0 (76,4-99,1)	100 (99,7-100)
	Asint	1.196	9	0	1.187 <sup>5</sup>	0	100 (70,1-100)	100 (99,7-100)

AC2 = test Aptima Combo 2, Asint = asintomatico, CCA = algoritmo di comparazione composito, IC = intervallo di confidenza, FU = urina femminile, NPA = percentuale di concordanza negativa, PPA = percentuale di concordanza positiva, Sint = sintomatico.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni sintomatici e asintomatici di urina femminile derivano dallo Studio clinico 3.

<sup>2</sup> Include i risultati dubbi dall'analisi con AC2 sul sistema Panther. I risultati dubbi dall'analisi con AC2 sono considerati come indeterminati; è necessario raccogliere un nuovo campione.

<sup>3</sup> Punteggio IC.

<sup>4</sup> 5/1.363 soggetti hanno prodotto almeno un risultato positivo a GC per i campioni di tampone vaginale in un test NAAT di riferimento; per 11/1.363 soggetti, uno o più risultati di riferimento per i campioni di tampone vaginale non erano disponibili; 1.347/1.363 soggetti hanno prodotto risultati di riferimento negativi per i campioni di tampone vaginale.

<sup>5</sup> 6/1.187 soggetti hanno prodotto almeno un risultato positivo a GC per i campioni di tampone vaginale in un test NAAT di riferimento; per 11/1.187 soggetti, uno o più risultati di riferimento per i campioni di tampone vaginale non erano disponibili; 1.170/1.187 soggetti asintomatici hanno prodotto risultati di riferimento negativi per i campioni di tampone vaginale.

Tabella 17: Caratteristiche prestazionali del test Aptima Combo 2 per il rilevamento di GC in base allo stato sintomatico, nei campioni di tampone rettale e tampone della gola

Tipo di campione <sup>1</sup>	Sintomo Stato	n	TP	FP	TN	FN	% Prev	% Sensibilità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% Specificità (IC al 95%) <sup>2</sup>	% VPP (IC al 95%) <sup>3</sup>	% VPN (IC al 95%) <sup>3</sup>
RS	Sint	192	38	0	154	0	19,8	100 <sup>4</sup> (90,8-100)	100 <sup>4</sup> (97,6-100)	100 (91,2-100)	100 (97,8-100)
	Asint	2.377	154	13	2.205	5	6,7	96,9 <sup>5</sup> (92,9-98,6)	99,4 <sup>5</sup> (99,0-99,7)	92,2 (87,6-95,6)	99,8 (99,5-99,9)
TS	Sint	303	39	2	262	0	12,9	100 <sup>6</sup> (91,0-100)	99,2 <sup>6</sup> (97,3-99,8)	95,1 (84,5-99,4)	100 (98,7-100)
	Asint	2.276	156	23	2.089	8	7,2	95,1 <sup>7</sup> (90,7-97,5)	98,9 <sup>7</sup> (98,4-99,3)	87,2 (82,1-91,4)	99,6 (99,3-99,8)

IC = intervallo di confidenza, FN = falso negativo, FP = falso positivo, VPN = valore predittivo negativo, PPV = valore predittivo positivo, Prev = prevalenza, RS = tampone rettale, Sint = sintomatico, TN = vero negativo, TP = vero positivo, TS = tampone della gola.

<sup>1</sup> I risultati dei campioni di tampone rettale e della gola derivano dallo Studio clinico 4.

<sup>2</sup> Punteggio IC.

<sup>3</sup> IC al 95% del VPP calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC al 95% del VPN calcolato dall'esatto IC al 95% per il rapporto di probabilità negativo.

<sup>4</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,5% (1/193). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 97,4% (38/39), IC al 95%: 86,8%-99,5%, e la specificità è pari al 100% (154/154), IC al 95%: 97,6%-100%.

<sup>5</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,2% (4/2.381). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 96,3% (154/160), IC al 95%: 92,1%-98,3%, e la specificità è pari al 99,3% (2.205/2.221), IC al 95%: 98,8%-99,6%.

<sup>6</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,7% (2/305). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 100% (39/39), IC al 95%: 91,0%-100%, e la specificità è pari al 98,5% (262/266), IC al 95%: 96,2%-99,4%.

<sup>7</sup> Risultati dubbi esclusi; la percentuale dei risultati dubbi è dello 0,04% (1/2.277). Se tutti i risultati dubbi sono considerati come risultati discordanti (es.: falsi positivi o falsi negativi), la sensibilità è pari al 95,1% (156/164), IC al 95%: 90,7%-97,5%, e la specificità è pari al 98,9% (2.089/2.113), IC al 95%: 98,3%-99,2%.

### Tablelle dello stato di infezione da *Chlamydia trachomatis*

La frequenza dei risultati prodotti dal test NAAT di riferimento e dalle analisi sul sistema Panther in fase di sperimentazione, è riassunta nelle Tablelle da 18 a 23 per CT.



Tabella 18: Studio clinico 1. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone vaginale, nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e nei campioni di tampone endocervicale

Stato di infezione da CT	Risultati del test							Stato sintomatico	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sint	Asint
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infetto	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Infetto	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Infetto	+	+	+	+	+	+	NP	3	0
Infetto	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Infetto	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Infetto	+	+	+	+	NP	+	+	1	1
Infetto	+	+	+	+	NP	+	NP	2	1
Infetto	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Infetto	+	-	+	+	NP	+	NP	0	1
Infetto	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Infetto	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Infetto	+	-	+	-	NP	+	+	0	1
Infetto	+	NP	+	NP	+	+	+	0	1
Infetto	+	NP	+	NP	-	+	-	0	1
Infetto <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Infetto <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Infetto <sup>1</sup>	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Non infetto	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Non infetto	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Non infetto	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Non infetto	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Non infetto	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Non infetto	-	-	-	+	+	-	NP	0	1
Non infetto	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Non infetto	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Non infetto	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Non infetto	-	-	-	-	+	-	NP	2	0
Non infetto	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Non infetto	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Non infetto	-	-	-	-	-	-	NP	29	8
Non infetto	-	-	-	-	-	NP	-	1	0
Non infetto	-	-	-	-	NP	-	-	17	4
Non infetto	-	-	-	-	NP	-	NP	8	1
Non infetto	-	NP	-	-	-	-	-	8	6
Non infetto	-	NP	-	-	-	-	NP	0	1
Non infetto	NP	-	-	-	-	-	-	0	1
Non infetto	NP	-	-	-	-	-	NP	1	0
Non infetto	NP	-	-	-	NP	-	+	1	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = Test Aptima CT, Asint = asintomatico, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico, FS = tampone endocervicale femminile, FU = urina femminile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, Sint = sintomatico, Tigris = sistema Tigris DTS.

<sup>1</sup> Per la valutazione dei tipi di campione non-urina, i campioni sono stati considerati come non infetti.

Tabella 19: Studio clinico 1. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone uretrale maschile

Stato di infezione da CT	Risultati del test					Stato sintomatico	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sint	Asint
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infetto	+	+	+	+	+	50	37
Infetto	+	+	+	+	NP	4	1
Infetto	+	+	+	-	+	2	0
Infetto	+	-	+	+	+	4	2
Infetto	+	-	+	-	+	3	2
Non infetto	+	+	-	-	-	0	1
Non infetto	+	-	-	-	+	0	1
Non infetto	+	-	-	-	-	1	1
Non infetto	-	-	+	-	-	3	2
Non infetto	-	-	-	+	-	1	1
Non infetto	-	-	-	-	+	1	2
Non infetto	-	-	-	-	-	173	262
Non infetto	-	-	-	-	NP	10	9
Non infetto	NP	-	-	-	NP	1	2

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test CT Aptima, Asint = asintomatico, DTS = sistemi DTS, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, Sint = sintomatico, Tigris = sistema Tigris DTS.

Tabella 20: Studio clinico 1 e Studio clinico 2. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di urina maschile

Stato di infezione da CT	Risultati del test						Stato sintomatico		
	AC2 <sup>1</sup>		ACT Tigris		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sint	Asint
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Studio clinico 1									
Infetto	+	+	+	+			+		38
Infetto	+	-	+	+			+		2
Infetto	+	-	+	-			-		2
Studio clinico 2									
Infetto	+	+			+	+	+	73	66
Infetto	+	+			+	+	-	2	1
Infetto	+	+			+	-	+	0	1
Infetto	+	+			+	NP	+	0	1
Infetto	+	+			-	+	+	3	0
Infetto	+	+			-	+	-	0	1
Infetto	+	-			+	+	+	4	0
Infetto	+	-			+	+	-	3	0
Infetto	+	=			-	+	-	0	1
Infetto	-	+			+	+	+	5	4
Studio clinico 1									
Non infetto	+	+	-	-			-		1
Non infetto	+	-	-	-			-		2
Non infetto	-	-	+	-			-		2
Non infetto	-	-	-	+			+		1

Tabella 20: Studio clinico 1 e Studio clinico 2. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di urina maschile (continua)

Stato di infezione da CT	Risultati del test						Stato sintomatico		
	AC2 <sup>1</sup>		ACT Tigris		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sint	Asint
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Non infetto	-	-	-	-	-	-	-		273
Non infetto	NP	-	-	-	-	-	-		2
Studio clinico 2									
Non infetto	+	-	-	-	-	-	-	1	6
Non infetto	-	+	-	-	-	-	+	0	1
Non infetto	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Non infetto	-	-	-	-	+	-	-	0	2
Non infetto	-	-	-	-	-	-	-	388	874
Non infetto	-	-	-	-	-	=	-	0	1
Non infetto	-	-	-	-	-	NP	-	10	18
Non infetto	-	-	-	-	NP	-	-	1	2
Non infetto	-	NP	-	-	-	-	-	2	0
Non infetto	NP	-	-	-	-	-	-	4	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test CT Aptima, Asint = asintomatico, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, Sint = sintomatico, Tigris = sistema Tigris DTS.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio.

<sup>1</sup> I campioni di tampone uretrale maschile e di urina maschile sono stati analizzati con il test Aptima Combo 2 sui sistemi DTS nello Studio clinico 1, e sul sistema Tigris DTS nello Studio clinico 2.

<sup>2</sup> I campioni di tampone uretrale maschile e di urina maschile sono stati analizzati con il test Aptima CT sul sistema Tigris DTS nello Studio clinico 1.

<sup>3</sup> I campioni di urina maschile sono stati analizzati con due test NAAT per CT approvati dall'FDA, nello Studio clinico 2.

Nota. I dati dagli uomini asintomatici nello Studio clinico 1 sono abbinati ai dati dello Studio clinico 2.

Tabella 21: Studio clinico 3. Stato di comparazione composito per CT ai fini della valutazione prestazionale nei campioni di urina femminile

Stato di comparazione composito	Risultati del test				Stato sintomatico	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
	FU	FU	FU	FU		
Positivo	+	+	NR	+	101	61
Positivo	+	+	NR	-	1	0
Positivo	+	+	NR	=	0	1
Positivo	+	-	+	+	4	4
Positivo	-	+	+	+	3	0
Positivo	=	+	+	+	1	0
Negativo	-	+	-	+	1	0
Negativo	-	+	-	-	3	1
Negativo	-	-	NR	+	1	3
Negativo	-	-	NR	-	1.261	1.119
Negativo	-	NP	-	-	1	1
Negativo	NP	-	-	-	2	3

Asint = asintomatico, FU = urina femminile, NP = risultato non pervenuto, NR = non richiesto, AC2 Panther = Test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato finale dubbio.

Tabella 22: Studio clinico 4. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone rettale

Stato di infezione rettale	Risultati del test				Stato sintomatico rettale	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
Infetto	+	+	+	+	0	3
Infetto	+	+	+	-	0	6
Infetto	+	+	+	=	0	3
Infetto	+	+	-	=	0	1
Infetto	+	+	N/P	+	21	148
Infetto	+	-	+	+	1	13
Infetto	+	-	+	-	0	7
Infetto	+	NR	+	+	0	2
Infetto	-	+	+	+	1	7
Infetto	-	+	+	-	1	4
Infetto	-	+	+	=	0	1
Infetto	NR	+	+	+	0	1
Non infetto	+	-	-	+	0	2
Non infetto	+	-	-	-	1	4
Non infetto	-	+	-	+	0	1
Non infetto	-	+	-	-	1	10
Non infetto	-	-	+	+	2	9
Non infetto	-	-	+	=	0	2
Non infetto	-	-	-	+	0	10
Non infetto	-	-	-	-	0	2
Non infetto	-	-	-	=	0	2
Non infetto	-	-	N/P	-	158	2.062
Non infetto	-	NR	-	-	0	47
Non infetto	NR	-	-	+	0	1
Non infetto	NR	-	-	-	4	33
Non infetto	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Asint = asintomatico, N/P = non pertinente, NR = non richiesto, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio.

Tabella 23: Studio clinico 4. Stato di infezione da CT per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone della gola

Stato di infezione della gola	Risultati del test				Stato sintomatico della gola	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
Infetto	+	+	+	+	0	1
Infetto	+	+	+	-	0	2
Infetto	+	+	-	-	0	1
Infetto	+	+	=	-	0	1
Infetto	+	+	N/P	+	8	31
Infetto	+	-	+	+	1	4
Infetto	+	-	+	-	0	1
Infetto	+	NR	+	-	0	1
Non infetto	+	-	-	+	0	1
Non infetto	+	-	-	-	0	3
Non infetto	-	+	-	+	0	1
Non infetto	-	+	-	-	0	2
Non infetto	-	-	+	+	0	1
Non infetto	-	-	-	+	1	4
Non infetto	-	-	-	-	1	6
Non infetto	-	-	N/P	-	295	2.202
Non infetto	-	=	-	-	0	1
Non infetto	-	NR	-	-	0	6
Non infetto	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Asint = asintomatico, N/P = non pertinente, NR = non richiesto, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio.

### Tabelle dello stato di infezione da *Neisseria gonorrhoeae*

La frequenza dei risultati prodotti dal test NAAT di riferimento e dalle analisi sul sistema Panther in fase di sperimentazione, è riassunta nelle Tabelle da 24 a 29 per GC.

Tabella 24: Studio clinico 1. Stato di infezione da GC per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone vaginale, nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e nei campioni di tampone endocervicale

Stato di infezione da GC	Risultati del test							Stato sintomatico	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sint	Asint
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infetto	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Infetto	+	+	+	+	+	+	NP	1	0
Infetto	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Infetto	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Infetto	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Infetto	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Infetto	+	NP	+	NP	+	+	+	0	1
Non infetto	+	NP	-	-	-	=	-	0	1
Non infetto	-	-	NP	NP	+	-	+	0	1
Non infetto	-	-	NP	NP	+	-	-	3	0
Non infetto	-	-	NP	NP	+	-	NP	1	0
Non infetto	-	-	NP	NP	-	-	+	1	0
Non infetto	-	-	NP	NP	-	-	-	736	429
Non infetto	-	-	NP	NP	-	-	=	1	0
Non infetto	-	-	NP	NP	-	-	NP	32	9
Non infetto	-	-	NP	NP	-	NP	-	1	0
Non infetto	-	-	NP	NP	NP	-	-	18	6
Non infetto	-	-	NP	NP	NP	-	NP	10	3

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = Test Aptima GC, Asint = asintomatico, CVS = tampone vaginale raccolto da un medico, FS = tampone endocervicale femminile, FU = urina femminile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, PVS = tampone vaginale raccolto dalla paziente, Sint = sintomatico, Tigris = sistema Tigris DTS.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio alla ripetizione dell'analisi.

Tabella 25: Studio clinico 1. Stato di infezione da GC per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone uretrale maschile

Stato di infezione da GC	Risultati del test					Stato sintomatico	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sint	Asint
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infetto	+	+	+	+	+	30	2
Infetto	+	+	+	+	NP	0	1
Infetto	+	-	+	-	+	1	1
Infetto	NP	+	NP	+	NP	1	0
Non infetto	-	-	NP	NP	-	205	307
Non infetto	-	-	NP	NP	NP	14	9

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test GC Aptima, Asint = asintomatico, DTS = sistemi DTS, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, Sint = sintomatico.

Tabella 26: Studio clinico 1 e Studio clinico 2. Stato di infezione da GC per la valutazione prestazionale nei campioni di urina maschile

Stato di infezione da GC	Risultati del test						Stato sintomatico		
	AC2 <sup>1</sup>		AGC DTS <sup>2</sup>		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sint	Asint
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Studio clinico 1									
Infetto	+	+	+	+			+		3
Infetto	+	-	+	-			-		1
Studio clinico 2									
Infetto	+	+			+	+	+	63	4
Infetto	+	+			+	NP	+	1	1
Infetto	-	+			+	-	+	0	1
Infetto	NP	+			+	+	+	2	0
Studio clinico 1									
Non infetto	-	-	NP	NP			+		2
Non infetto	-	-	NP	NP			-		314
Studio clinico 2									
Non infetto	+	-			-	-	-	2	4
Non infetto	-	+			-	-	+	0	1
Non infetto	-	-			+	-	-	6	2
Non infetto	-	-			-	+	-	1	0
Non infetto	-	-			-	-	+	1	1
Non infetto	-	-			-	-	-	407	945
Non infetto	-	-			-	NP	-	9	19
Non infetto	-	-			NP	-	-	1	2
Non infetto	-	NP			-	-	-	2	0
Non infetto	NP	-			-	-	-	2	0

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test GC Aptima, Asint = asintomatico, DTS = sistemi DTS, MS = tampone uretrale maschile, MU = urina maschile, NP = risultato non pervenuto, Panther = sistema Panther, Sint = sintomatico.

<sup>1</sup> I campioni di tampone uretrale maschile e di urina maschile sono stati analizzati con il test Aptima Combo 2 sui sistemi DTS nello Studio clinico 1, e sul sistema Tigris DTS nello Studio clinico 2.

<sup>2</sup> I campioni di tampone uretrale maschile e di urina maschile sono stati analizzati con il test Aptima GC sui sistemi DTS nello Studio clinico 1.

<sup>3</sup> I campioni di urina maschile sono stati analizzati con due test NAAT per GC approvati dall'FDA, nello Studio clinico 2.

Nota. I dati dagli uomini asintomatici nello Studio clinico 1 sono abbinati ai dati dello Studio clinico 2.

Tabella 27: Studio clinico 3. Stato di comparazione composito per GC ai fini della valutazione prestazionale nei campioni di urina femminile

Stato di comparazione composito	Risultati del test				Stato sintomatico	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
	FU	FU	FU	FU		
Positivo	+	+	NR	+	19	9
Positivo	=	+	+	=	1	0
Negativo	-	-	NR	-	1.360	1.183
Negativo	-	NP	-	-	1	1
Negativo	NP	-	-	-	2	3

Asint = asintomatico, FU = urina femminile, NP = risultato non pervenuto, NR = non richiesto, AC2 Panther = Test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato finale dubbio.

Tabella 28: Studio clinico 4. Stato di infezione da GC per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone rettale

Stato di infezione rettale	Risultati del test				Stato sintomatico rettale	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
Infetto	+	+	+	+	1	0
Infetto	+	+	+	-	0	1
Infetto	+	+	+	=	1	0
Infetto	+	+	-	-	0	2
Infetto	+	+	-	=	0	1
Infetto	+	+	N/P	+	34	137
Infetto	+	-	+	+	2	11
Infetto	+	-	+	-	0	2
Infetto	-	+	+	+	1	5
Infetto	NR	+	+	+	0	1
Non infetto	+	-	-	-	0	4
Non infetto	-	+	-	+	0	1
Non infetto	-	+	-	-	0	5
Non infetto	-	-	+	+	0	8
Non infetto	-	-	+	=	0	1
Non infetto	-	-	-	+	0	4
Non infetto	-	-	-	-	0	5
Non infetto	-	-	-	=	0	2
Non infetto	-	-	N/P	-	148	2.109
Non infetto	-	NR	-	-	1	48
Non infetto	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Asint = asintomatico, N/P = non pertinente, NR = non richiesto, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio.



Tabella 29: Studio clinico 4. Stato di infezione da GC per la valutazione prestazionale nei campioni di tampone della gola

Stato di infezione della gola	Risultati del test				Stato sintomatico della gola	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sint	Asint
Infetto	+	+	+	+	1	3
Infetto	+	+	+	-	0	2
Infetto	+	+	-	-	0	4
Infetto	+	+	N/P	+	36	135
Infetto	+	-	+	+	2	14
Infetto	+	-	+	-	0	2
Infetto	+	NR	+	+	0	2
Infetto	-	+	+	+	0	2
Non infetto	+	-	-	+	0	4
Non infetto	+	-	-	-	1	15
Non infetto	+	-	-	=	1	0
Non infetto	-	+	-	+	0	2
Non infetto	-	+	-	-	0	4
Non infetto	-	+	-	=	1	0
Non infetto	-	-	+	+	2	3
Non infetto	-	-	+	=	0	1
Non infetto	-	-	-	+	0	14
Non infetto	-	-	-	-	1	7
Non infetto	-	-	N/P	-	260	2.049
Non infetto	-	NR	-	-	0	5
Non infetto	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 sul sistema Panther, Asint = asintomatico, N/P = non pertinente, NR = non richiesto, Sint = sintomatico.

Il simbolo di uguale (=) rappresenta un risultato dubbio.

## Prestazioni cliniche dei tamponi della gola e rettale raccolti dai pazienti

I tamponi della gola e rettale raccolti dai pazienti sono stati valutati nell'ambito della letteratura scientifica, e hanno mostrato prestazioni simili ai campioni della gola e rettali raccolti da un medico (1, 14, 15, 18, 29, 38).

## Distribuzione delle RLU dei controlli Aptima Combo 2

La distribuzione dei valori delle RLU per i controlli Aptima Combo 2 è illustrata nella Tabella 30; le sessioni analitiche prese in esame sono tutte quelle risultate valide sul sistema Panther nello Studio clinico 1, nello Studio clinico 2, nello Studio clinico 3 e nello Studio clinico 4.

Tabella 30: Distribuzione delle RLU dei controlli Aptima Combo 2

Controllo	Statistica	RLU totali (x1.000)			
		Studio clinico 1	Studio clinico 2	Studio clinico 3	Studio clinico 4
Controllo positivo, CT/ Controllo negativo, GC	N	66	23	41	96
	Massimo	1.335	1.258	1.577	1.464
	Mediana	1.081,5	1.135,0	1.091,0	1.164,0
	Minimo	624	910	771	824
	%CV	11,2	7,5	13,5	8,4
Controllo positivo, GC/ Controllo negativo, CT	N	66	23	41	96
	Massimo	1.241	1.311	1.308	1.137
	Mediana	1.172,0	1.174,0	1.060,0	983,5
	Minimo	1.063	1.082	905	817
	%CV	3,2	4,9	8,9	8,4

## Studio di concordanza del pannello clinico

Lo studio di concordanza del pannello clinico ha preso in esame l'equivalenza tra la versione originale e la versione aggiornata del test Aptima Combo 2, mediante 20 pannelli clinici di CT/GC preparati, contenenti da 0 a 2.500 IFU/ml di CT wild-type, da 0 a 500 IFU/ml della variante finlandese di *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) e da 0 a 125.000 CFU/ml di GC in campioni di urina. Ciascuno dei 20 pannelli è stato analizzato in triplicato in due sessioni analitiche al giorno su tre sistemi Panther da due operatori, con tre lotti di reagenti per un periodo di sei giorni. La Tabella 31 mostra le percentuali di concordanza con i risultati attesi per CT e GC, nelle due versioni del test Aptima Combo 2.

**Tabella 31: Studio sulla concordanza del pannello clinico CT/GC con test Aptima Combo 2, versione originale e versione aggiornata**

Concentrazione dell'elemento del pannello			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Risultato atteso AC2 originale	% di concordanza AC2 originale	Risultato atteso AC2 aggiornato	% di concordanza AC2 aggiornato	Risultato atteso AC2 originale	% di concordanza AC2 originale	Risultato atteso AC2 aggiornato	% di concordanza AC2 aggiornato
0	0	0	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0	12,5	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	1.250	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125.000	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0,25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2.500	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,02	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,05	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100%	Neg	99,1%	Neg	100%
0	500	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
25	0	1.250	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2.500	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2,5	0	125.000	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	500	125	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0,05	125.000	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2.500	500	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%

\*Gli equivalenti delle IFU sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA:RNA/cellula di ciascun organismo.

## Prestazioni analitiche

### Studio sulla sensibilità analitica

#### Campioni urogenitali

La sensibilità analitica (limite di rilevamento) per *Chlamydia trachomatis* è stata determinata mediante l'analisi di diluizioni di organismi CT nel test Aptima Combo 2. La sensibilità analitica dichiarata per il test è 1 IFU/test (7,25 IFU/tampone, 9,75 IFU/ml di campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, 5,0 IFU/ml di urina). Tuttavia, per i seguenti 12 sierotipi, le diluizioni inferiori a 1 IFU/test si sono rivelate positive nel test Aptima Combo 2: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a e L3 (è stata osservata una positività  $\geq 95\%$  nei campioni contenenti concentrazioni di CT di 1,89 IFU/ml).

La sensibilità analitica per FI-nvCT è stata determinata mediante l'analisi delle diluizioni di trascrizione *in vitro* nei campioni di urina negativi, nei campioni ThinPrep negativi e nei campioni di matrice simulata di tampone. Trenta replicati di ogni diluizione sono stati analizzati sul sistema Panther con ognuno dei tre lotti di reagente del test Aptima Combo 2 aggiornato, per un totale di 90 replicati per tipo di campione. La sensibilità analitica è stata determinata come minore di una IFU per test in campioni di urina, ThinPrep e di matrice simulata di tampone. Le capacità di rilevamento del test Aptima Combo 2 in versione aggiornata sono state confermate su varianti CT multiple.

La sensibilità analitica (limite di rilevamento) per *Neisseria gonorrhoeae* è stata determinata mediante l'analisi di diluizioni di organismi GC nel test Aptima Combo 2. La sensibilità analitica dichiarata per il test è di 50 cellule/test (362 cellule/tampone, 488 cellule/ml di campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, 250 cellule/ml di urina). Tuttavia, per 30 diversi ceppi di GC, diluizioni da meno di 50 cellule/test si sono rivelate positive con il test Aptima Combo 2 (è stata osservata una positività  $\geq 95\%$  nei campioni contenenti concentrazioni di GC di 0,36 cellule/ml).

#### Campioni extragenitali

È stato determinato il limite di rilevamento al 95% per i tamponi extragenitali con il test Aptima Combo 2, per i tamponi della gola e rettale. Due sierotipi di CT (E e G) e due isolati clinici di GC sono stati arricchiti nei pool di detti tamponi. I pannelli sono stati analizzati su due sistemi Panther, utilizzando un lotto di reagente in replicati di almeno 20 nell'arco di otto giorni.

Il limite di rilevamento al 95% per i tamponi della gola e rettale è stato di 0,007 IFU/ml per CT. Il limite di rilevamento al 95% per i tamponi della gola e rettale è stato di 0,10 CFU/ml per GC.

### Studio sulla specificità analitica

Un totale di 198 organismi è stato valutato utilizzando il test Aptima Combo 2 in due studi. Uno studio iniziale includeva 154 isolati di coltura contenenti 86 organismi che potevano essere isolati dal tratto urogenitale e 68 ulteriori organismi che rappresentano uno spaccato filogenetico degli organismi. Uno studio aggiuntivo per campioni extragenitali includeva 44 microbi che si possono rilevare in tamponi extragenitali. Gli organismi analizzati includevano batteri, funghi, lieviti, parassiti e virus.

La specificità analitica del test Aptima Combo 2 in versione aggiornata è stata valutata mediante un sottogruppo di microrganismi, elencati nella Tabella 32 e nella Tabella 33. Gli 86 microrganismi analizzati erano composti principalmente da ceppi virali, batterici e di lievito. Nessuno dei microrganismi analizzati ha dimostrato di influire sulle prestazioni o sulla specificità analitica del test Aptima Combo 2 in versione aggiornata.

### Campioni urogenitali

Questo studio sulla specificità analitica è stato condotto su sistemi DTS™. Un totale di 154 isolati di coltura è stato valutato mediante il test Aptima Combo 2. Questi isolati includevano 86 organismi che potevano essere isolati dal tratto urogenitale e 68 ulteriori organismi che rappresentano uno spaccato filogenetico degli organismi. Gli organismi analizzati includevano batteri, funghi, lieviti, parassiti e virus. Tutti gli organismi, tranne *C. psittaci*, *C. pneumoniae* e i virus, sono stati analizzati a  $1,0 \times 10^6$  cellule/test in STM. Gli organismi di Chlamydia e Neisseria sono stati analizzati in terreno PreservCyt. *C. psittaci* e *C. pneumoniae* sono stati analizzati a  $1,0 \times 10^5$  IFU/test. I virus sono stati analizzati come indicato di seguito: (a) virus dell'herpes simplex I e II:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (b) papilloma virus umano 16:  $2,9 \times 10^6$  copie di DNA/test, e (c) citomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  cellule di colture cellulari infette/test. Solo i campioni di CT e GC hanno prodotto risultati positivi nel test Aptima Combo 2. L'elenco degli organismi analizzati è illustrato nella Tabella 32.

Tabella 32: Specificità analitica

Organismo	Organismo	Organismo
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter iwoffi</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Virus dell'Herpes simplex I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus dell'Herpes simplex II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Virus del papilloma umano 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo A	<i>Streptococcus mutans</i>
Citomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>

“(n)” rappresenta il numero dei ceppi analizzati.

Tutti gli organismi analizzati hanno prodotto un risultato negativo nel test Aptima Combo 2 in base al tipo di profilo cinetico e alle RLU.

Tabella 32: Specificità analitica (continua)

Organismo	Organismo	Organismo
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo Y	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

“(n)” rappresenta il numero dei ceppi analizzati.

Tutti gli organismi analizzati hanno prodotto un risultato negativo nel test Aptima Combo 2 in base al tipo di profilo cinetico e alle RLU.

### Campioni extragenitali

Un totale di 44 microbi che si possono rilevare in campioni extragenitali è stato valutato con il test Aptima Combo 2 sul sistema Panther. Gli organismi analizzati includevano batteri, parassiti e virus. Solo i campioni di CT e GC hanno prodotto risultati positivi nel test Aptima Combo 2. L'elenco degli organismi analizzati è illustrato nella Tabella 33.

Tabella 33: Microrganismi con reattività crociata per campioni della gola e rettali

Organismo	Organismo	Organismo
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumovirus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Virus di Epstein-Barr	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Virus respiratorio sinciziale
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	Virus dell'epatite B	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Virus dell'epatite C	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virus dell'influenza umana A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Virus dell'influenza umana B	Gruppo <i>Streptococcus anginosus</i>
Virus Cocksackie	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

### Sostanze interferenti

#### Campioni urogenitali

Le prestazioni del test Aptima Combo 2 in presenza di sostanze potenzialmente interferenti sono state analizzate su sistemi DTS™, incluse le seguenti sostanze interferenti, aggiunte singolarmente nei campioni di tampone e nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt: sangue al 10%, gel contraccettivo, spermicida, idratante, anestetico per emorroidi, olio per il corpo, talco, crema antimicotica, lubrificanti vaginali, spray intimi e leucociti (1,0x10<sup>6</sup> cellule/ml). Tutte le sostanze sono state analizzate per una potenziale interferenza con il test, in assenza e in presenza di CT e GC, all'equivalente di rRNA stimato di 1,0 IFU CT/test (5 fg/test) e di 50 cellule GC/test (250 fg/test). Gli equivalenti di rRNA sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA:RNA/cellula di ciascun organismo.

L'interferenza ad opera del sangue è stata anche valutata sul sistema Panther. I risultati di questa analisi hanno indicato che il sangue non interferisce con le prestazioni del test Aptima Combo 2.

### **Campioni extragenitali**

Le seguenti sostanze interferenti sono state singolarmente aggiunte all'STM e analizzate sul sistema Panther: farmaci per herpes, balsamo per labbra, crema per le emorroidi, feci umane, calmanti per la tosse, dentifricio, collutorio, supposte lassative, farmaci antidiarroici e antiacidi. Tutte le sostanze sono state testate per una potenziale interferenza con il test, in assenza e in presenza di CT e GC, poco al di sopra del limite di rilevamento.

In entrambi gli studi sopra menzionati, non è stata osservata alcuna interferenza con nessuna delle sostanze analizzate. Non sono stati rilevati inibitori dell'amplificazione nel test Aptima Combo 2.

### **Studio sulla precisione all'interno del laboratorio**

La precisione del test Aptima Combo 2 è stata valutata sul sistema Panther presso Hologic. L'analisi è stata eseguita utilizzando tre sistemi Panther e tre lotti di reagenti del test. L'analisi è stata eseguita nell'arco di 24 giorni.

Gli elementi del pannello per la valutazione della riproducibilità sono stati creati impiegando campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e campioni di urina negativi, e STM. Gli elementi del pannello positivo sono stati creati aggiungendo organismi di CT e/o GC alle concentrazioni target illustrate nella Tabella 34.

Per ogni elemento del pannello, la Tabella 34 illustra la RLU media, la variazione tra strumenti, tra lotti, tra sessioni analitiche, all'interno della stessa sessione analitica e nel complesso, come DS e CV percentuale. Vi è illustrata anche la percentuale di concordanza con i risultati attesi.

Tabella 34: Dati sulla precisione all'interno del laboratorio

Matrice	Concentrazione target		Concordanza/ N	Concor (%)	RLU media (x1.000)	Tra strumenti		Tra lotti		Tra sessioni analitiche		All'interno delle sessioni analitiche		Totale	
	CT	GC				DS	CV	DS	CV	DS	CV	DS	CV	DS	CV
	(IFU/ml)	(CFU/ml)				(x1.000)	(%)	(x1.000)	(%)	(x1.000)	(%)	(x1.000)	(%)	(x1.000)	(%)
STM	0	0	96/96	100	6	0,1	1,0	0,9	13,5	0,0	0,0	1,0	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95/95	100	1.226	70,0	5,7	20,0	1,6	8,4	0,7	47,1	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96/96	100	1.249	78,0	6,2	6,1	0,5	0,0	0,0	32,9	2,6	84,8	6,8
	25	0	95/95	100	1.268	72,9	5,7	15,3	1,2	0,0	0,0	39,6	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96/96	100	1.081	18,4	1,7	28,6	2,6	0,0	0,0	26,7	2,5	43,2	4,0
	0	125	96/96	100	1.266	29,8	2,4	0,0	0,0	8,9	0,7	27,6	2,2	41,6	3,3
	0	1.250	96/96	100	1.309	29,4	2,2	0,0	0,0	9,8	0,8	31,8	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96/96	100	2.456	86,6	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	53,0	2,2	101,5	4,1
	2,5	2.500	96/96	100	2.509	73,1	2,9	0,0	0,0	19,8	0,8	46,8	1,9	89,0	3,5
	1.000	2.500	96/96	100	2.496	31,7	1,3	6,1	0,2	0,0	0,0	193,7	7,8	196,3	7,9
1.000	125	96/96	100	2.471	83,6	3,4	9,4	0,4	0,0	0,0	52,4	2,1	99,1	4,0	
Urina	0	0	94/94	100	6	0,2	3,2	0,7	10,8	0,4	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95/95	100	863	70,7	8,2	165,7	19,2	48,0	5,6	132,3	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95/95	100	1.129	56,0	5	89,6	7,9	8,6	0,8	74,2	6,6	129,4	11,5
	25	0	96/96	100	1.246	60,5	4,9	14,0	1,1	13,4	1,1	43,0	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96/96	100	1.016	18,8	1,9	31,8	3,1	7,9	0,8	49,5	4,9	62,3	6,1
	0	125	96/96	100	1.209	49,3	4,1	23,5	1,9	1,7	0,1	40,3	3,3	67,9	5,6
	0	1.250	96/96	100	1.252	53,0	4,2	40,3	3,2	7,7	0,6	40,2	3,2	78,2	6,2
2,5	125	95/95	100	2.290	73,9	3,2	40,9	1,8	10,4	0,5	56,1	2,5	101,9	4,4	
PCyt	0	0	96/96	100	7	0,0	0,0	0,8	11,7	0,0	0,0	1,5	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96/96	100	1.113	92,3	8,3	30,1	2,7	0,0	0,0	63,6	5,7	116,0	10,4
	2,5	0	96/96	100	1.194	62,5	5,2	24,8	2,1	0,0	0,0	47,0	3,9	82,1	6,9
	25	0	95/95	100	1.222	65,1	5,3	26,4	2,2	14,7	1,2	35,0	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93/93	100	994	33,3	3,3	36,9	3,7	16,0	1,6	26,2	2,6	58,4	5,9
	0	125	95/95	100	1.189	40,1	3,4	4,5	0,4	10,9	0,9	21,4	1,8	47,0	4,0
	0	1.250	95/95	100	1.239	37,7	3,0	7,5	0,6	13,6	1,1	18,0	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95/95	100	2.333	99,7	4,3	35,3	1,5	12,6	0,5	48,9	2,1	117,2	5,0

Concor = concordanza, CFU = unità formanti colonie, CV = coefficiente di variazione, IFU = unità formanti inclusioni, N = numero di campioni, PCyt = campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt, RLU = unità di luce relativa, DS = deviazione standard, STM = terreno di trasporto del campione.

Nota: la variabilità di alcuni fattori potrebbe essere numericamente negativa, cosa che può verificarsi se la variabilità dovuta a quei fattori è molto ridotta. Quando questo si verifica, la variabilità misurata con deviazione standard e %CV viene impostata su 0.

## Studi sulla riproducibilità

La riproducibilità del test Aptima Combo 2 sul sistema Panther è stata valutata in due studi distinti; lo Studio sulla riproducibilità 1 ha utilizzato elementi del pannello creati con terreno di trasporto del campione (STM), lo Studio sulla riproducibilità 2 ha utilizzato elementi del pannello creati con campioni clinici di urina.

### Studio sulla riproducibilità 1

La riproducibilità del test Aptima Combo 2 è stata valutata con elementi del pannello creati utilizzando STM in tre laboratori statunitensi esterni sul sistema Panther. L'analisi è stata



eseguita utilizzando un lotto di reagenti del test e un totale di sei operatori (due per ogni sito). Presso ogni sito, l'analisi è stata eseguita per un arco di tempo di almeno 10 giorni. L'elemento negativo del pannello consisteva nell'STM, mentre gli elementi positivi del pannello erano stati creati aggiungendo all'STM lisato di organismi CT e/o GC fino a ottenere elementi del pannello con le concentrazioni target attese. Tabella 35 illustra le concentrazioni di CT e GC per ogni elemento del pannello e la media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) dei dati delle RLU per ogni pannello tra i diversi siti, tra i diversi operatori, tra i diversi giorni, tra le diverse sessioni analitiche, all'interno delle stesse sessioni analitiche e nel complesso. Vi è illustrata anche la percentuale di concordanza con i risultati attesi. Solo i campioni con risultati validi sono stati inclusi nelle analisi.

Tabella 35: Dati dello Studio sulla riproducibilità 1

Concentrazione target		Concordanza/N	Concor (%)	RLU media (x1.000)	Tra siti		Tra operatori		Tra giorni		Tra sessioni analitiche		All'interno delle stesse sessioni analitiche		Totale	
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)
0	0	180/180	100	6	1,0	17,5	0,5	8,1	0,2	3,7	0,5	8,2	1,5	24,4	1,9	32,4
0,25	0	180/180	100	1.207	45,0	3,7	17,3	1,4	0,0	0,0	35,1	2,9	66,9	5,5	89,7	7,4
2,5	0	180/180	100	1.272	41,3	3,2	19,2	1,5	0,0	0,0	31,0	2,4	36,8	2,9	66,3	5,2
25	0	180/180	100	1.292	43,7	3,4	14,9	1,2	7,7	0,6	35,1	2,7	36,3	2,8	68,8	5,3
1.000	0	180/180	100	1.294	48,1	3,7	14,3	1,1	26,8	2,1	29,6	2,3	34,8	2,7	73,0	5,6
0	0,25	180/180	100	589	92,2	15,7	19,9	3,4	28,1	4,8	21,2	3,6	44,8	7,6	110,2	18,7
0	12,5	179/179	100	1.251	163,5	13,1	0,0	0,0	15,1	1,2	31,5	2,5	29,8	2,4	169,8	13,6
0	125	180/180	100	1.295	168,3	13,0	6,7	0,5	33,4	2,6	21,1	1,6	33,3	2,6	176,2	13,6
0	1.250	180/180	100	1.309	166,5	12,7	0,0	0,0	28,4	2,2	27,6	2,1	31,2	2,4	173,9	13,3
0	2.500	179/179	100	1.305	170,9	13,1	11,4	0,9	30,4	2,3	15,2	1,2	32,2	2,5	177,5	13,6
2,5	125	178/178	100	2.513	123,9	4,9	24,6	1,0	24,0	1,0	57,5	2,3	52,4	2,1	150,3	6,0
2,5	2.500	180/180	100	2.515	123,5	4,9	6,5	0,3	33,8	1,3	39,3	1,6	59,4	2,4	146,6	5,8
1.000	125	179/179	100	2.524	117,4	4,6	35,2	1,4	52,1	2,1	28,9	1,1	54,7	2,2	146,8	5,8
1.000	2.500	180/180	100	2.525	118,2	4,7	21,6	0,9	38,7	1,5	54,8	2,2	48,5	1,9	145,9	5,8

Concord = concordanza, CFU = unità formanti colonie, CV = coefficiente di variazione, IFU = unità formanti inclusioni, RLU = unità di luce relativa, DS = deviazione standard.

Nota. La variabilità di alcuni fattori potrebbe essere numericamente negativa, cosa che può verificarsi se la variabilità dovuta a quei fattori è molto ridotta. Quando questo si verifica, la variabilità misurata con deviazione standard e %CV viene impostata su 0.

## Studio sulla riproducibilità 2

La riproducibilità del test Aptima Combo 2 è stata valutata con elementi del pannello creati utilizzando campioni clinici di urina in due laboratori statunitensi esterni e uno interno, sul sistema Panther. L'analisi è stata eseguita utilizzando un lotto di reagenti del test e un totale di sei operatori (due per ogni sito). Presso ogni sito, l'analisi è stata eseguita per un arco di tempo di almeno 10 giorni. L'elemento negativo del pannello consisteva in urina negativa, mentre gli elementi positivi del pannello erano stati creati aggiungendo all'urina negativa lisato di organismi CT e/o GC fino a ottenere elementi del pannello con le concentrazioni target attese. La

Tabella 36 illustra le concentrazioni di CT e GC per ciascun elemento del pannello e la media, i valori di DS e CV dei dati delle RLU per ciascun pannello tra i diversi siti, tra i diversi operatori, tra i diversi giorni, tra le diverse sessioni analitiche, all'interno delle stesse sessioni analitiche e nel complesso. Vi è illustrata anche la percentuale di concordanza con i risultati attesi. Solo i campioni con risultati validi sono stati inclusi nelle analisi.

Tabella 36: Dati dello Studio sulla riproducibilità 2

Concentrazione target		Concordanza/N	Concor (%)	RLU media (x1.000)	Tra siti		Tra operatori		Tra giorni		Tra sessioni analitiche		All'interno delle sessioni analitiche		Totale		
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)
0	0	178/180	98,9	6	1,2	19,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	131,7	8,3	133,0
0,25	0	180/180	100	1.202	92,4	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	62,9	5,2	50,3	4,2	122,6	10,2	
2,5	0	178/178	100	1.185	90,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	53,8	4,5	34,6	2,9	111,1	9,4	
25	0	180/180	100	1.265	97,4	7,7	18,9	1,5	0,0	0,0	62,4	4,9	35,1	2,8	122,4	9,7	
1.000	0	180/180	100	1.278	101,9	8,0	15,7	1,2	20,6	1,6	61,4	4,8	31,8	2,5	125,9	9,8	
0	0,25	177/179	98,9	422	40,3	9,5	21,9	5,2	27,6	6,5	35,3	8,4	72,7	17,2	96,9	23,0	
0	12,5	179/180	99,4	1.142	11,9	1,0	0,0	0,0	44,4	3,9	37,3	3,3	75,8	6,6	96,2	8,4	
0	125	180/180	100	1.224	31,4	2,6	13,0	1,1	11,1	0,9	19,8	1,6	34,3	2,8	53,4	4,4	
0	1.250	180/180	100	1.263	16,7	1,3	9,4	0,7	21,0	1,7	14,0	1,1	30,6	2,4	44,1	3,5	
0	2.500	180/180	100	1.309	20,7	1,6	13,4	1,0	0,0	0,0	21,7	1,7	25,3	1,9	41,4	3,2	
2,5	125	180/180	100	2.468	71,9	2,9	31,5	1,3	21,7	0,9	64,8	2,6	44,4	1,8	113,1	4,6	
2,5	2.500	180/180	100	2.453	76,2	3,1	30,9	1,3	0,0	0,0	62,5	2,5	51,6	2,1	115,4	4,7	
1.000	125	179/179	100	2.504	74,0	3,0	38,5	1,5	0,0	0,0	59,1	2,4	39,1	1,6	109,4	4,4	
1.000	2.500	180/180	100	2.357	79,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	74,2	3,1	55,2	2,3	121,7	5,2	

Concord = concordanza, CFU = unità formanti colonie, CV = coefficiente di variazione, IFU = unità formanti inclusioni, RLU = unità di luce relativa, DS = deviazione standard.

Nota. La variabilità di alcuni fattori potrebbe essere numericamente negativa, cosa che può verificarsi se la variabilità dovuta a quei fattori è molto ridotta. Quando questo si verifica, la variabilità misurata con deviazione standard e %CV viene impostata su 0.

## Studi sulla contaminazione crociata per il Panther System

Sono stati condotti due studi per valutare la contaminazione crociata sul sistema Panther. Nel primo studio, la contaminazione crociata è stata stabilita in sessioni analitiche multiple su tre sistemi Panther, con il 20% circa di campioni di GC ad alto titolo distribuiti tra campioni negativi. Le sessioni analitiche includevano raggruppamenti di campioni altamente positivi e raggruppamenti di campioni negativi, nonché singoli campioni altamente positivi distribuiti all'interno della sessione analitica. I campioni ad alto titolo sono stati creati aggiungendo rRNA di GC all'STM, allo scopo di ottenere una concentrazione finale equivalente a  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml. Su ciascuno dei tre sistemi Panther sono state eseguite cinque sessioni analitiche. La contaminazione crociata è stata calcolata da un totale di 2.938 risultati negativi validi. Il tasso di contaminazione crociata risultante da questo studio è stato dello 0%, con un intervallo di confidenza al 95% dello 0-0,1%.

Il secondo studio sulla contaminazione crociata è stato condotto su un sistema Panther, con campioni di GC ad alto titolo (rRNA di GC aggiunto all'STM a una concentrazione equivalente a  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml) trattati alternatamente a campioni negativi in una disposizione a scacchiera. Sono state eseguite cinque sessioni analitiche a scacchiera. Il tasso di contaminazione crociata complessivo risultante da questo studio è stato dello 0,74% (1/135 campioni negativi).

## Studio sulla concordanza dei campioni clinici

La concordanza dei campioni clinici tra la versione originale e quella aggiornata del test Aptima Combo 2 è stata valutata su campioni di tamponi avanzati dalla raccolta su pazienti che si erano sottoposti a screening per CT e/o GC. Un singolo replicato di ogni campione è stato analizzato sul sistema Panther con entrambe le versioni, originale e aggiornata, del test Aptima Combo 2. La Tabella 37 e la Tabella 38 mostrano la percentuale di concordanza positiva, negativa e complessiva di CT e GC per i 325 campioni valutati.

Tabella 37: Studio sulla concordanza dei campioni clinici di *Chlamydia trachomatis*

		Test AC2, versione originale	
		CT-positivi	CT-negativi
Test AC2, versione aggiornata	CT-positivi	49	3
	CT-negativi	0	273
Percentuale di concordanza positiva (IC al 95%): 100% (92,7%-100%)			
Percentuale di concordanza negativa (IC al 95%): 98,9% (96,9%-99,6%)			
Percentuale di concordanza complessiva (IC al 95%): 99,1% (97,3%-99,7%)			

Tabella 38: Studio sulla concordanza dei campioni clinici di *Neisseria gonorrhoeae*

		Test AC2, versione originale	
		GC-positivi	GC-negativi
Test AC2, versione aggiornata	GC-positivi	47	1
	GC-negativi	0	275
Percentuale di concordanza positiva (IC al 95%): 100% (92,4%-100%)			
Percentuale di concordanza negativa (IC al 95%): 99,6% (98,0%-99,9%)			
Percentuale di concordanza complessiva (IC al 95%): 99,7% (98,3%-99,9%)			

Sono stati esclusi dall'analisi due campioni con risultati equivoci per GC.

## Studi sulla stabilità dei campioni

La stabilità dei campioni esposta di seguito è stata valutata mediante sistemi DTS e/o il sistema Tigris™ DTS.

### A. Campioni di tampone endocervicale

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni di tampone endocervicale sono stati generati con campioni di tampone negativi raggruppati. Cinque campioni raggruppati sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni finali rispettive di 10 IFU e 100 CFU per reazione. I campioni arricchiti sono stati conservati a 4 °C e 30 °C. I campioni sono stati analizzati in duplicato nei giorni 0, 20, 35, 60 e 90. Tutte le condizioni dell'analisi sono risultate positive sia per CT sia per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

### B. Campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati generati con campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt negativi raggruppati. Quattro campioni raggruppati sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni finali rispettive di 10 IFU e 100 CFU per reazione. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati posti per 7 giorni a 30 °C; al termine di questo intervallo di tempo, 1,0 ml del campione è stato aggiunto a una provetta di

trasporto del campione Aptima. I campioni arricchiti sono stati conservati a 4 °C, 10 °C e 30 °C. I campioni conservati a 4 °C e 10 °C sono stati analizzati in duplicato nei giorni 0, 6, 13, 26, 30 e 36. I campioni conservati a 30 °C sono stati analizzati in duplicato nei giorni 0, 5, 8, 14 e 17. Tutte le condizioni dell'analisi sono risultate positive sia per CT sia per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

#### C. Campioni di tampone vaginale

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni di tampone vaginale sono stati generati con campioni di tampone negativi raggruppati. Quindici raggruppamenti di tampone vaginale sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni finali rispettive di 1,0 IFU e 50 CFU per reazione. I campioni arricchiti sono stati conservati a 4 °C e 30 °C. Un'aliquota dei campioni è stata analizzata nei giorni 0, 20, 36, 73 e 114. Tutte le condizioni dell'analisi sono risultate positive sia per CT sia per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

#### D. Campioni di urina

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni di urina sono stati generati con dieci campioni di urina femminile e dieci campioni di urina maschile. I campioni di urina sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni finali rispettive di 10 IFU e 100 CFU per reazione. Due serie di campioni di urina arricchiti sono state tenute a 4 °C e 30 °C per 24 ore, prima di essere aggiunte al terreno di trasporto dell'urina (UTM). Le due serie di campioni UTM sono state quindi tenute a 4 °C e 30 °C, e analizzate in triplicato nei giorni 1, 5, 20 e 35. Al giorno 35, tutti i campioni hanno soddisfatto i criteri di accettabilità prestabiliti sia per CT sia per GC.

#### E. Ulteriore studio sulla stabilità dei campioni congelati (a -20 °C)

Le condizioni raccomandate per la conservazione in congelamento dei campioni di tampone endocervicale, uretrale e vaginale, e per i campioni di urina femminile, urina maschile e per Pap test raccolti in liquido PreservCyt si attestano a temperature comprese tra -20 °C e -70 °C fino a un massimo di 12 mesi dalla raccolta. I dati a sostegno per ogni tipo di campione sono stati generati utilizzando 90 campioni negativi. Di questi, 30 sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni rispettive di 1,0 IFU e 50 CFU per reazione; 30 sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni rispettive di 0,1 IFU e 5 CFU per reazione; 30 non sono stati arricchiti. I campioni in terreno di trasporto sono stati conservati congelati entro 7 giorni dalla raccolta, quindi analizzati nei giorni 200 e 400. I campioni hanno soddisfatto i criteri di accettabilità della concordanza al 95% con i risultati previsti.

#### F. Studio sulla stabilità dei campioni extragenitali

I dati a sostegno delle condizioni di conservazione raccomandate per i campioni di tampone extragenitali sono stati generati con campioni di tampone negativi raggruppati. I raggruppamenti di tamponi della gola e rettali sono stati arricchiti di CT e GC a concentrazioni di poco superiori al limite di rilevamento per ciascun tipo di campione di tampone. I campioni arricchiti sono stati tenuti a -70 °C, -20 °C, 4 °C e 30 °C. I campioni sono stati analizzati nei giorni 0, 8, 15, 23, 36 e 60. Tutte le condizioni di analisi sono risultate positive almeno al 95% sia per CT sia per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

## Bibliografia

1. **Alexander, S., et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* Nov 84(6):488-92.
2. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* 296:306-310.
3. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* 34:2395-2400.
4. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prepared by Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*- 2014. *Morb Mortal Wkly Rports* 2014;63(RR2):1-19.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Gonorrhea-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/gonorrhea/stdfact-gonorrhea-detailed.htm>.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. STD Risk and Oral Sex-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Ultima revisione, 13 aprile 2021. Consultato il 6 maggio 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* 11:243-249.
10. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* 33:3111-3114.
11. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahoney, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
12. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J. Clin. Microbiol.* 36:391-394.
13. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37:386-390.
14. **Footman, A., Dionne-Odom, J., Aaron, K.J., Raper, J.L., Van Der Pol B.** 2020. Performance of 4 Molecular Assays for Detection of Chlamydia and Gonorrhea in a Sample of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* 47(3):158-161.
15. **Freeman, A.H., et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Nov 38(11):1036-1039.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* 95:28-32.
17. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41:304-309.
18. **Geiger, R., et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int J STD AIDS.* Agosto.
19. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J. Clin. Microbiol.* 35:2628-2633.
20. **Hokynar, K., et al.** The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms* 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
21. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. of Intern. Med.* 74:979-993.
22. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
23. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. *In* K. Holmes *et al.* (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, NY.
24. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J. Clin. Microbiol.* 31:1209-1212.
25. **Johansen, T.B., et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.

26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **4**:288-295.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* **36**:3122-3126.
28. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
29. **Moncada, J., et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* **35**:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
33. **Roberts, D.J., et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
34. **Schachter, J.,** 1985. *Chlamydiae* (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
37. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123**:753-757.
38. **Sexton, M.E., et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2666-2670.
40. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2356-2358.
41. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* **34**:3072-3074.
42. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* **3**:74-80.
43. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* **57**:1040-1049.
44. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* Feb 2011;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., et al.** Letter to the editor: *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
46. **Unemo, M., et al.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
47. **U.S. Food and Drug Administration.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

## Recapiti e Cronologia delle revisioni



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

**Australian Sponsor**  
Hologic (Australia & New  
Zealand) Pty Ltd.  
Macquarie Park NSW 2113

Per l'indirizzo e-mail e il numero di telefono dell'assistenza tecnica e del servizio clienti specifici del Paese, visitare il sito web [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Eventuali incidenti gravi che si verificano in relazione al dispositivo, nell'area dell'Unione Europea, devono essere comunicati al fabbricante e alle autorità competenti dello Stato Membro di residenza dell'utente e/o del paziente.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris e relativi loghi sono marchi commerciali e/o marchi registrati di Hologic, Inc. e/o delle sue sussidiarie negli Stati Uniti e/o in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi commerciali che possono apparire in questo foglietto illustrativo appartengono ai rispettivi proprietari.

Questo prodotto potrebbe essere protetto da uno o più brevetti USA identificati nel sito [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2001-2023 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.

AW-27745-701 Rev. 001  
2023-09

Cronologia delle revisioni	Data	Descrizione
AW-27745 Rev. 001	Settembre 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Create nuove IFU per il test Aptima Combo 2 AW-27745 Rev. 001 per conformità normativa con l'IVDR, sostituirà il documento AW-19693.</li> <li>• Aggiornata sezione Uso previsto, mediante l'eliminazione del riferimento all'utilizzo sul sistema Tigris DTS.</li> <li>• Aggiunta sezione Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni.</li> <li>• Aggiornate Informazioni sui pericoli UE.</li> <li>• Aggiornate sezioni Avvertenze e precauzioni, Raccolta e conservazione dei campioni, Materiali richiesti ma disponibili separatamente, Sistema Panther, Interpretazione dell'analisi — Risultati CQ/paziente, Restrizioni, Prestazioni cliniche, Prestazioni analitiche e Bibliografia.</li> <li>• Aggiornati i recapiti, tra cui: informazioni relative al rappresentante per la Comunità Europea, al Marchio CE, al rappresentante per l'Australia e all'Assistenza tecnica.</li> <li>• Aggiornamenti vari di stile e formattazione.</li> </ul>