

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

Instrukcja użycia

Do zastosowania w diagnostyce *in vitro*.

Tylko na eksport poza USA

<b>Informacje ogólne</b> .....	<b>2</b>
Przeznaczenie .....	2
Podsumowanie i objaśnienie testu .....	2
Zasady procedury .....	3
Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej .....	4
Ostrzeżenia i środki ostrożności .....	4
Wymagania dotyczące przechowywania odczynników i postępowania z nimi .....	7
Pobieranie i przechowywanie próbek .....	9
<b>Panther System</b> .....	<b>11</b>
Dostarczone odczynniki i materiały .....	11
Materiały wymagane, ale dostępne osobno .....	12
Materiały opcjonalne .....	13
Procedura testu w Panther System .....	14
Uwagi dotyczące procedury .....	17
<b>Interpretacja testu – wyniki QC/Pacjenta</b> .....	<b>18</b>
<b>Ograniczenia</b> .....	<b>21</b>
<b>Oczekiwane wartości</b> .....	<b>23</b>
Częstość występowania .....	23
Dodatnie i ujemne wartości predykcyjne dla hipotetycznych wskaźników częstości występowania .....	26
<b>Skuteczność kliniczna</b> .....	<b>29</b>
Badanie kliniczne 1. Badanie kliniczne wymazu z pochwy, płynnej próbka Pap w roztworze PreservCyt, wymazu z szyjki macicy u kobiet i wymazu z cewki moczowej u mężczyzn .....	29
Badanie kliniczne 2. Badanie kliniczne próbek moczu mężczyzn .....	30
Badanie kliniczne 3. Badanie kliniczne próbek moczu kobiet .....	31
Badanie kliniczne 4. Badanie kliniczne próbek wymazu z gardła i odbytu .....	32
Skuteczność kliniczna pobranych od pacjenta wymazów z gardła i odbytu .....	49
Rozkład RLU dla kontroli Aptima Combo 2 .....	49
<b>Skuteczność analityczna</b> .....	<b>51</b>
Badanie czułości analitycznej .....	51
Badanie swoistości analitycznej .....	51
Substancje zakłócające .....	53
Badanie precyzji wewnątrzlaboratoryjnej .....	54
Badania powtarzalności .....	55
Badanie przenoszenia dla Panther System .....	57
Badanie zgodności próbek klinicznych .....	57
Badania stabilności próbek .....	58
<b>Bibliografia</b> .....	<b>60</b>
<b>Informacje kontaktowe i historia wersji</b> .....	<b>62</b>

## Informacje ogólne

### Przeznaczenie

Test Aptima Combo 2™ jest testem zawierającym sondę kwasu nukleinowego amplifikującą sekwencję szukaną, który wykorzystuje wychwytywanie cząsteczek szukaných (target capture) do jakościowego wykrywania i różnicowania rybosomalnego RNA (rRNA) *in vitro* bakterii *Chlamydia trachomatis* (CT) i/lub *Neisseria gonorrhoeae* (GC) w celu ułatwienia diagnostyki chorób chlamydialnych i/lub gonokokowych przy użyciu Panther™ System, zgodnie z opisem.

W Panther System test może być stosowany do badania następujących próbek pobranych od osób z objawami oraz bez objawów: pobrane przez lekarza próbki z kanału szyjki macicy, płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt™, wymazy z pochwy, gardła i odbytnicy oraz męskiej cewki moczowej; pobrane przez pacjentki próbki wymazu z pochwy, gardła i odbytnicy<sup>1</sup>; oraz próbki moczu kobiet i mężczyzn.

<sup>1</sup>Wymazy z pochwy pobrane przez pacjentki stanowią opcję badania przesiewowego u kobiet, u których badanie narządów miednicy nie jest wskazane z innego względu.

### Podsumowanie i objaśnienie testu

Zakażenia bakteriami *Chlamydia trachomatis* (CT) i *Neisseria gonorrhoeae* (GC) należą do najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą płciową na całym świecie. W samych Stanach Zjednoczonych w 2019 roku do Centers for Disease Control zgłoszono łącznie 1 808 703 przypadków zakażeń CT (552,8 na 100 000 populacji) i 616 392 przypadków zakażeń GC (188,4 na populację 100 000) (8). Wytyczne CDC dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową obejmują zalecenia dotyczące testów i badań przesiewowych w kierunku CT i GC oraz zawierają wskazówki dotyczące metodologii i częstotliwości badań, a także rodzajów próbek dla określonych populacji pacjentów.

Bakterie z rodzaju Chlamydiae są nieruchliwymi, Gram-ujemnymi, zamkniętymi bakteriami wewnątrzkomórkowymi. Gatunek CT składa się z co najmniej piętnastu serotypów (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 i L3), które mogą wywoływać choroby u ludzi (43). Serotypy od D do K są główną przyczyną zakażeń chlamydiami narządów płciowych u mężczyzn i kobiet (34). *C. trachomatis* może powodować niegonokokowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie najądrzy, zapalenie odbytu lub odbytnicy, zapalenie szyjki macicy, ostre zapalenie jajowodów i zapalenie narządów miednicy (PID) (4, 22, 36, 37). Zakażenia *C. trachomatis* są często bezobjawowe, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Dzieci urodzone przez zakażone matki są znacznie bardziej narażone na inkluzyjne zapalenie spojówek i chlamydialne zapalenie płuc (2, 16, 35).

W przeszłości w laboratoriach klinicznych stosowano kilka metod wykrywania CT, w tym hodowle komórkowe, bezpośrednie fluorescencyjne oznaczanie przeciwciał i testy immunoenzymatyczne. Nowsze metody wykrywania CT obejmują testy z bezpośrednim sondowaniem DNA oraz testy z sondą DNA z testem amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT). Hodowla komórkowa była kiedyś uważana za „złoty standard” w wykrywaniu CT. Hodowla jest dość specyficzna, ale publikacje naukowe wykazały, że technologie sond DNA NAAT mają wyższą czułość kliniczną niż hodowla (3, 12, 24, 39).

*N. gonorrhoeae* jest czynnikiem wywołującym rzeżączkę. *N. gonorrhoeae* są nieruchliwymi, Gram-ujemnymi dwóinkami. Większość zakażeń rzeżączką to niepowikłane infekcje dolnych dróg płciowych, które mogą przebiegać bezobjawowo. Jednak nieleczone infekcje u kobiet mogą przejść w zapalenie narządów miednicy (PID), które może objawiać się zapaleniem błony śluzowej macicy, zapaleniem jajowodów, zapaleniem otrzewnej miednicy i ropniami jajowodowo-

jajnikowymi. U mniejszego odsetka osób z zakażeniem gonokokowym może rozwinąć się rozsiane zakażenie gonokokowe (DGI) (21, 28). Nielezione zapalenie cewki moczowej u mężczyzn może powodować bolesne lub trudne oddawanie moczu, zapalenie najądrza i ból moszny. Zakażenia gardła CT i NG mogą objawiać się bólem gardła, chociaż w większości przypadków przebiegają bezobjawowo. Infekcje odbytu, gdy są objawowe, mogą objawiać się upławami, świądem odbytu, bolesnością, krwawieniem i bolesnym wypróżnieniem (6, 8).

Konwencjonalne rozpoznanie zakażenia GC wymaga izolacji mikroorganizmu na podłożach selektywnych lub obserwacji dwoinek w rozmazach barwionych metodą Grama (23). Metody hodowli mogą charakteryzować się dobrą czułością kliniczną, ale są w dużym stopniu uzależnione od właściwego postępowania z próbkami. Niewłaściwe przechowywanie i transport próbek może spowodować utratę żywotności mikroorganizmów i dać wyniki fałszywie ujemne. Zła technika pobierania próbek, toksyczne materiały do pobierania próbek oraz inhibicja wzrostu przez składniki wydzielin ciała mogą również powodować wyniki fałszywie ujemne (10, 26).

CDC zaleca stosowanie testów NAAT do wykrywania CT i GC u mężczyzn i kobiet z objawami i bez objawów, nie tylko w przypadku próbek z układu moczowo-płciowego, ale również z miejsc pozagenitalnych (5).

Pierwsza generacja NAAT dla CT i GC ma problemy technologiczne, które ograniczyły ich skuteczność kliniczną. Problemy te obejmują uciążliwe przetwarzanie próbek oraz zahamowanie procesu pobierania próbek, co może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie ujemnych (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). Test Aptima Combo 2 jest drugą generacją NAAT, która wykorzystuje technologie wychwytywania cząsteczek szukanych, amplifikację z mediacją transkrypcji (TMA) oraz test podwójnej kinetyki (DKA) w celu usprawnienia procesu przetwarzania próbek, amplifikacji szukanego rRNA i wykrywania amplikonu. Badania porównujące skuteczność i inhibicję próbek w różnych systemach amplifikacji wykazały korzyści technologii wychwytywania cząsteczek szukanych, TMA i DKA (11, 17). Test Aptima Combo 2 w Panther System wykrywa jakościowo rRNA bakterii CT i/lub GC w pobranych przez lekarza próbkach z kanału szyjki macicy, płynnych próbkach Pap w roztworze PreservCyt, wymazach z pochwy, gardła i odbytu i cewki moczowej mężczyzn; próbkach pobranych przez pacjentki z pochwy oraz w próbkach moczu kobiet i mężczyzn od osób z objawami i bez objawów.

W 2019 r. odkryto nowe warianty *C. trachomatis*, które zawierają mutacje punktowe wpływające na wykrywanie przez pierwotną wersję testu Aptima Combo 2 (20, 25, 32, 33, 45, 46). Warianty szczepów chlamydii z mutacjami wpływającymi na skuteczność testów diagnostycznych zostały opisane wcześniej (44) i są naturalnym produktem ewolucji bakterii. Zaktualizowana wersja testu Aptima Combo 2 zapewnia pokrycie wykrywania dla wariantów szczepów *C. trachomatis*, które pojawiły się w 2019 roku.

## Zasady procedury

Test Aptima Combo 2 łączy w sobie technologie wychwytywania cząsteczek szukanych, TMA i DKA.

Próbki są pobierane i przenoszone do odpowiednich probówek przeznaczonych do ich transportu. Roztwory transportowe w tych probówkach uwalniają cząsteczki szukane rRNA i chronią je przed degradacją podczas przechowywania. Jeśli test Aptima Combo 2 jest wykonywany w warunkach laboratoryjnych, szukane cząsteczki rRNA są izolowane z próbek przy użyciu oligomerów wychwytyjących drogą wychwytywania cząsteczek szukanych poprzez wykorzystanie mikrocząstek magnetycznych. Oligomery wychwytyjące zawierają sekwencje komplementarne do określonych regionów cząsteczek szukanych, a także ciąg reszt deoksyadenozyny. Dla każdej cząsteczki szukanej stosuje się oddzielny oligomer wychwytyjący. Podczas etapu hybrydyzacji regiony specyficzne dla sekwencji oligomerów wychwytyjących wiążą się z określonymi regionami

cząsteczek szukanych. Następnie kompleks oligomer odpowiedzialny za wychwyt-cząsteczka szukana jest wychwytywany z roztworu dzięki obniżeniu temperatury reakcji do temperatury pokojowej. Ten spadek temperatury umożliwia hybrydyzację między obszarem deoksyadenozyny oligomeru odpowiedzialnego za wychwyt i cząsteczkami polideoksytymidyny, które są połączone wiązaniami kowalencyjnymi z cząsteczkami magnetycznymi. Mikrocząstki, w tym wychwycone cząsteczki szukane z nimi związane, są odciągane do brzegu naczynia reakcyjnego za pomocą magnesów, a następnie odsysany jest supernatant. Cząsteczki są przemywane w celu usunięcia pozostałości matrycy próbki, która może zawierać inhibitory reakcji amplifikacji. Po zakończeniu etapów wychwytywania cząsteczek szukanych, próbki są gotowe do amplifikacji.

Testy amplifikacji cząsteczek szukanych są oparte na zdolności komplementarnych starterów oligonukleotydowych do swoistej hybrydyzacji i umożliwiają enzymatyczną amplifikację szukanych nici kwasu nukleinowego. Test Aptima Combo 2 replikuje specyficzny region 23S rRNA z CT i specyficzny region 16S rRNA z GC poprzez związki pośrednie DNA. Dla każdej cząsteczki szukanej stosowany jest unikalny zestaw starterów. Wykrywanie sekwencji produktu amplifikacji rRNA (amplikonu) uzyskuje się za pomocą hybrydyzacji kwasów nukleinowych. Komplementarne z regionem każdego amplikonu docelowego jednoniciowe chemiluminescencyjne sondy kwasu nukleinowego są znakowane różnymi cząsteczkami estru akrydyniowego. Uaktualniona wersja testu Aptima Combo 2 zawiera drugą sondę CT, komplementarną do unikalnego regionu istniejącego amplikonu CT. Ta tandemowa sonda zapewnia pokrycie wykrywania dla wariantów szczepów *C. trachomatis*, które pojawiły się w 2019 roku. Sondy znakowane łączą się z amplikonem, tworząc stabilne hybrydy. Odczytnik selekcyjny odróżnia sondę zhybrydyzowaną od niezhybrydyzowanej, eliminując generowanie sygnału z tej drugiej. Podczas etapu wykrywania, światło emitowane przez znakowane hybrydy jest mierzone jako sygnał fotonowy w luminometrze i podawane jako względne jednostki światła (RLU). W DKA różnice w profilach kinetycznych znakowanych sond CT i GC pozwalają na różnicowanie sygnału; profile kinetyczne są uzyskiwane z pomiarów ilości fotonów w czasie odczytu wykrywania. Reakcja wykrywania chemiluminescencyjnej dla sygnału CT charakteryzuje się bardzo szybką kinetyką i typem kinetycznym „sygnał błyskowy” (ang. flasher). Reakcja wykrywania chemiluminescencyjnej dla sygnału GC jest stosunkowo wolniejsza i ma typ kinetyczny „sygnał żarowy” (ang. glower). Wyniki testu określa się na podstawie wartości granicznej opartej na całkowitej RLU i typie krzywej kinetycznej.

## Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej

SPP (Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej, ang. Summary of Safety and Performance) jest dostępne w europejskiej bazie danych wyrobów medycznych (Eudamed), gdzie jest powiązane z identyfikatorami wyrobu (Basic UDI-DI). W celu zlokalizowania SSP testu Aptima Combo 2 należy użyć podstawowego unikalnego identyfikatora wyrobu (Basic Unique Device Identifier, BUDI): 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

- A. Do diagnostyki *in vitro*.
- B. Do użycia przez profesjonalistów.
- C. W celu uzyskania dodatkowych szczegółowych ostrzeżeń, środków ostrożności i procedur kontroli kontaminacji dla systemu Panther System, należy zapoznać się z *Instrukcją obsługi Panther/Panther Fusion System*.

**Kwestie związane z laboratorium**

- D. Stosować wyłącznie dostarczone lub określone jednorazowe wyposażenie laboratoryjne.
- E. Przestrzegać rutynowych środków ostrożności stosowanych w laboratorium. Nie jeść, nie pić i nie palić w wyznaczonych obszarach pracy. W czasie pracy z próbkami i odczynnikami zestawu nosić jednorazowe rękawiczki bezpydrowe, osłonę oczu oraz odzież laboratoryjną. Dokładnie umyć ręce po pracy z próbkami i odczynnikami zestawu.
- F. **Ostrzeżenie: Środek drażniący i żrący:** Unikać kontaktu odczynnika Auto Detect 2 ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeśli płyn zetknie się ze skórą lub oczami, należy przemyć wodą. Jeśli dojdzie do rozlania tego płynu, należy rozcieńczyć go wodą, po czym wytrzeć do sucha.
- G. Powierzchnie robocze, pipety i inne wyposażenie należy regularnie odkażać, stosując roztwór podchlorynu sodu w stężeniu od 2,5% do 3,5% (od 0,35 M do 0,5 M).

**Kwestie dotyczące próbek**


- H. Test został sprawdzony na następujących próbkach w Panther System:
- Pobrane przez lekarza próbki wymazów z szyjki macicy, pochwy, gardła, odbytu i męskiej cewki moczowej
  - Próbki moczu od kobiet i mężczyzn
  - Pobrane przez lekarza płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt
  - Próbki wymazów z pochwy pobrane przez pacjentkę
- Próbki ginekologiczne pobierane do przygotowania przy użyciu urządzenia ThinPrep™ należy pobierać przy użyciu wyrobów do pobierania próbek typu miotełka lub szczoteczka wewnątrzszyjkowa / plastikowa szpatułka.
- I. Daty ważności wymienione na zestawach do pobierania próbek obowiązują ośrodek, w którym pobierana jest próbka, a nie placówkę, w której wykonywane są badania. Próbki zebrane w dowolnym czasie przed upływem daty ważności zestawu do pobierania próbek mogą być badane, o ile były transportowane i przechowywane zgodnie z ulotką załączoną do opakowania, nawet jeżeli minęła data ważności próbki do pobierania próbek.
- J. Roztwór PreservCyt został zatwierdzony jako alternatywne podłoże do badań z użyciem testu Aptima Combo 2. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt, przetwarzane przy użyciu urządzeń innych niż urządzenie ThinPrep, nie zostały ocenione pod kątem zastosowania w testach Aptima.
- K. Po dodaniu moczu do próbki do transportowania moczu poziom płynu musi wypadać między dwoma czarnymi wskaźnikami na etykiecie próbki. W przeciwnym razie należy odrzucić próbkę.
- L. W trakcie transportu próbek zapewnić prawidłowe warunki przechowywania, pozwoli to zachować ich prawidłowy stan. Nie oceniono stabilności próbek w warunkach transportu innych niż zalecane.
- M. Próbki mogą być zakaźne. W czasie wykonywania tego testu przestrzegać uniwersalnych środków ostrożności. Właściwe metody postępowania z próbkami oraz utylizacji próbek powinien określić kierownik laboratorium. Do wykonywania tej procedury diagnostycznej powinien być upoważniony wyłącznie personel odpowiednio przeszkolony w obchodzeniu się z materiałami zakaźnymi.

- N. W czasie etapów pracy z próbkami unikać zanieczyszczenia krzyżowego. W próbkach może występować niezwykle wysokie stężenie mikroorganizmów. Należy dopilnować, aby pojemniki na próbki nie stykały się ze sobą, a zużyte materiały wyrzucić bez przesuwania ich nad jakimkolwiek otwartymi pojemnikami. Zmienić rękawiczki, jeżeli miały kontakt z próbką.
- O. Jeżeli w probówce transportowej z wymazem nie będzie wymazu, będą dwa wymazy, wacik do czyszczenia albo wymazówka firmy innej niż Hologic, próbkę należy odrzucić. Przed odrzuceniem próbki transportowej bez wymazu należy sprawdzić, czy nie jest to próbka do przenoszenia próbek firmy Aptima, ponieważ nie będzie ona zawierać wymazówki.
- P. W przypadku płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt należy pobierać próbki zgodnie z instrukcjami producenta. Porcje następnie wyjmowane z fiolki PreservCyt do badania przy użyciu testu Aptima Combo 2 należy przetwarzać wyłącznie przy użyciu zestawu do przenoszenia próbek Aptima™.
- Q. W pewnych warunkach po przekłuciu spod zakrętek probówek transportowych Aptima może uwolnić się płyn. Aby temu zapobiec, należy postępować zgodnie z instrukcjami zawartymi w odpowiedniej sekcji *Procedura testu w Panther System*.

### Kwestie dotyczące testu

- R. Nie należy używać zestawu po upływie terminu ważności.
- S. Nie wymieniać, nie mieszać ani nie łączyć odczynników analitycznych pochodzących z zestawów o różnych numerach serii. Kontrole i płyny do testów firmy Aptima (Panther System) mogą mieć różne numery partii.
- T. Niektóre odczynniki w tym zestawie są oznakowane symbolami zagrożenia i bezpieczeństwa.

**Uwaga:** Stosowane informacje dotyczące zagrożeń są określone przez klasyfikacje kart charakterystyki substancji (Safety Data Sheets, SDS) obowiązujące w UE. Aby uzyskać informacje dotyczące oznaczenia zagrożeń dla konkretnych regionów, należy skorzystać z Biblioteki kart charakterystyki pod adresem [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Więcej informacji na temat symboli zawiera legenda symboli dostępna pod adresem [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Informacje o zagrożeniach zgodne z wymogami UE</b>	
—	<p><b>Odczynnik amplifikacji</b> HEPES 25 – 30%</p> <p>—</p> <p>H412 — Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 — Unikać uwolnienia do środowiska P280 — Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>
—	<p><b>Odczynnik enzymatyczny</b> HEPES 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 — Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 — Unikać uwolnienia do środowiska P280 — Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>
—	<p><b>Odczynnik-sonda</b> LAURYLOSIARCZAN LITU 35–40% KWAS BURSZTYNOWY 10 – 15% WODOROTLENEK LITU, MONOHYDRAT 10 – 15%</p> <p>—</p> <p>H412 — Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 — Unikać uwolnienia do środowiska P280 — Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>
	<p><b>Odczynnik selekcyjny</b> KWAS BOROWY 1–5%</p> <p><b>OSTRZEŻENIE</b> H315 — Działa drażniąco na skórę</p>
—	<p><b>Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych</b> HEPES 5–10% EDTA 1 – 5% WODOROTLENEK LITU, MONOHYDRAT 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 — Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki P273 — Unikać uwolnienia do środowiska P280 — Stosować ochronę oczu/ochronę twarzy</p>

### Wymagania dotyczące przechowywania odczynników i postępowania z nimi

- A. Poniższe odczynniki są stabilne, gdy są przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce):

Odczynnik amplifikacji do testu Aptima Combo 2

Odczynnik enzymatyczny do testu Aptima Combo 2

Odczynnik-sonda do testu Aptima Combo 2

Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych B do testu Aptima Combo 2

Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC Aptima

Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT Aptima

- B. Poniższe odczynniki są stabilne, gdy są przechowywane w temperaturze od 2°C do 30°C:  
Roztwór do przygotowania amplifikacji do testu Aptima Combo 2  
Roztwór do przygotowania enzymów do testu Aptima Combo 2  
Roztwór sondy do rekonstrukcji do testu Aptima Combo 2  
Odczynnik selekcyjny do testu Aptima Combo 2
- C. Poniższe odczynniki są stabilne, gdy są przechowywane w temperaturze od 15°C do 30°C (temperatura pokojowa):  
Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych do testu Aptima Combo 2
- D. Roboczy odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych (Working Target Capture Reagent, wTCR) zachowuje stabilność przez 30 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze od 15°C do 30°C. Nie przechowywać w warunkach chłodniczych.
- E. Po przygotowaniu odczynnik enzymatyczny, odczynnik amplifikacji oraz odczynnik-sonda zachowują stabilność przez 30 dni, gdy są przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C.
- F. Niewykorzystane odczynniki zrekonstruowane oraz odczynnik wTCR wyrzucić po 30 dniach lub po upływie daty ważności partii głównej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- G. Kontrole są stabilne do momentu upłynięcia daty wskazanej na fiolkach.
- H. Odczynniki przechowywane w Panther System zachowują stabilność przez 72 godziny.
- I. Odczynnik-sonda oraz przygotowany odczynnik-sonda są wrażliwe na światło. Przechowywane odczynniki chronić przed ekspozycją na światło. Określona stabilność po przygotowaniu oparta jest na 12-godzinnym wystawieniu przygotowanego odczynnika-sondy na działanie dwóch żarówek fluorescencyjnych o mocy 60 W, w odległości 43 cm (17 cali) oraz temperaturze poniżej 30°C. Wystawienie przygotowanego odczynnika-sondy na działanie światła należy odpowiednio ograniczyć.
- J. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej, niektóre próbki z kontrolą mogą wydawać się mętne lub zawierać osady. Zjawiska mętności lub osadu związane z kontrolami nie mają wpływu na ich działanie. Kontrole można stosować bez względu na to, czy są klarowne, czy mętne/wytrącone. Jeśli pożądane są kontrole klarowne, solubilizację można przyspieszyć, inkubując je w górnej granicy zakresu temperatury pokojowej (od 15°C do 30°C).
- K. Nie zamrażać odczynników.**



## Pobieranie i przechowywanie próbek

Test Aptima Combo 2 został zaprojektowany do wykrywania obecności bakterii CT i/lub GC w następujących próbkach: pobranych przez lekarza próbkach z kanału szyjki macicy, płynnych próbkach Pap w roztworze PreservCyt, wymazach z pochwy, gardła i odbytu i cewki moczowej mężczyzn; próbkach pobranych przez pacjentki z pochwy, gardła i odbytnicy oraz w próbkach moczu kobiet i mężczyzn od osób z objawami i bez objawów.

- Zestaw do pobierania wymazów z kanału szyjki macicy i męskiej cewki moczowej Aptima™ Unisex
- Zestaw do pobierania moczu Aptima™ do próbek moczu kobiet i mężczyzn
- Zestaw do pobierania wymazów Aptima™ Multitest (do stosowania z próbkami wymazów z pochwy, gardła i odbytu)
- Zestaw do transportu próbek Aptima™ (do stosowania z próbkami ginekologicznymi pobranymi w roztworze PreservCyt)

### A. Instrukcja pobierania:

Instrukcje pobierania przedstawiono w odpowiedniej ulotce załączonej do opakowania zestawu do pobierania próbek.

### B. Transport i przechowywanie próbek przed wykonaniem testów:

1. Próbki wymazów z dróg moczowo-płciowych:
  - a. Po pobraniu należy transportować i przechowywać wymaz w probówce do transportu próbek wymazów w temperaturze od 2°C do 30°C do momentu wykonania badania. Próbki należy zbadać testem Aptima Combo 2 w ciągu 60 dni od pobrania. Jeśli konieczne jest dłuższe przechowywanie, należy zamrozić próbki z dróg moczowo-płciowych w probówce do transportu próbek Aptima w ciągu 7 dni od pobrania w temperaturze od -20°C do -70°C, aby umożliwić badanie do 12 miesięcy od pobrania (patrz *Badania stabilności próbek*).
2. Próbki wymazów pozagenitalnych (z gardła i odbytu)
  - a. Po pobraniu należy transportować i przechowywać wymaz w probówce do transportu próbek wymazów w temperaturze od 4°C do 30°C lub od -20°C do -70°C do momentu wykonania badania. Próbki należy zbadać testem Aptima Combo 2 w ciągu 60 dni od pobrania (patrz *Badanie stabilności próbek pozagenitalnych*).
3. Próbki moczu:
  - a. Próbkę moczu po pobraniu należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i przenieść do probówki do transportu próbek moczu Aptima w ciągu 24 godzin od pobrania. Transportować do laboratorium w głównym pojemniku do pobierania próbek lub w probówce transportowej w temperaturze od 2°C do 30°C. Przechowywać w temperaturze 2°C do 30°C i zbadać przetworzone próbki moczu testem Aptima Combo 2 w ciągu 30 dni od pobrania.
  - b. Jeśli konieczne jest dłuższe przechowywanie, należy zamrozić próbki moczu w probówce do transportu próbek moczu Aptima w ciągu 7 dni od pobrania w temperaturze od -20°C do -70°C, aby umożliwić badanie do 12 miesięcy od pobrania (patrz *Badania stabilności próbek*).

4. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt:
  - a. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt przeznaczone do badania w kierunku obecności CT i/lub GC należy przetworzyć do badań cytologicznych i/lub przenieść do probówki do przenoszenia próbek Aptima w ciągu 30 dni od pobrania, jeśli są przechowywane w temperaturze od 2°C do 30°C (patrz *Badania stabilności próbek*).
  - b. Jeżeli będzie stosowana procedura wyjmowania porcji ThinPrep, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi wyjmowania porcji w *ThinPrep systems Processor Operator's Manual* (Instrukcji obsługi urządzenia ThinPrep). Przenieść 1 ml wyjętej porcji do probówki do przenoszenia próbek Aptima zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce załączonej do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia próbek Aptima.
  - c. W przypadku badania próbki po przetworzeniu przy użyciu *urządzenia* ThinPrep należy przetworzyć płynną próbkę Pap w roztworze PreservCyt zgodnie z *Instrukcją obsługi urządzenia ThinPrep* i ulotką załączoną do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia próbek Aptima. Przenieść 1 ml płynu pozostałego w fiolce z roztworem PreservCyt do probówki do przenoszenia próbek Aptima zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce załączonej do opakowania zestawu do przenoszenia próbek Aptima i roztworu do przenoszenia próbek Aptima.
  - d. Po przeniesieniu płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt do probówki do przenoszenia próbek Aptima, próbka musi zostać zbadana testem Aptima Combo 2 w ciągu 30 dni w przypadku przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C lub 14 dni w przypadku przechowywania w temperaturze od 15°C do 30°C. Jeśli konieczne jest dłuższe przechowywanie, należy zamrozić próbkę w ciągu 7 dni od przeniesienia do probówki do przenoszenia próbek Aptima w temperaturze od -20°C do -70°C, aby umożliwić zbadanie próbki w okresie do 12 miesięcy od momentu przeniesienia (patrz *Badania stabilności próbek*).

C. Przechowywanie próbek po teście:

1. Próbki, które były już badane, należy przechowywać pionowo w statywie.
2. Probówki transportowe na próbki należy przykryć nowym, czystym parafilmem albo folią ochronną.
3. Jeżeli badane próbki należy zamrozić albo wysłać, zdjąć przepuszczalną zakrętkę i nałożyć nową nieprzepuszczalną zakrętkę na wszystkie probówki transportowe na próbki. Jeżeli konieczne jest wysłanie próbek do badania do innej placówki, należy zawsze przestrzegać zalecanych temperatur. Przed zdjęciem zatyczek z wcześniej badanych próbek, na które nałożono nowe zatyczki, probówki do transportu próbek należy wirować przez 5 minut przy 420 RCF (względna siła odśrodkowa), aby całość cieczy znalazła się na dnie probówki. **Unikać rozpryskiwania i zanieczyszczenia krzyżowego.**

**Uwaga:** *Próbki należy przesyłać zgodnie z odpowiednimi krajowymi i międzynarodowymi przepisami dotyczącymi transportu.*

## Panther System

Poniżej wymieniono odczynniki potrzebne do wykonania testu Aptima Combo 2 na obecność CT i GC w Panther System. Obok nazwy odczynnika wymieniono także symbole identyfikujące odczynniki.

### Dostarczone odczynniki i materiały

#### Zestaw testów Aptima Combo 2

100 testów (2 pudełka i 1 zestaw kontroli) (kat. PRD-05576)

250 testów (2 pudełka i 1 zestaw kontroli) (kat. PRD-05571)

#### Pudełko chłodnicze Aptima Combo 2 (1 z 2)

(po odbiorze przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C)

Symbol	Element	Liczba sztuk zestaw 250 testów	Liczba sztuk zestaw 100 testów
A	<b>Odczynnik amplifikacji do testu Aptima Combo 2</b> <i>Liofilizowane niezakaźne kwasy nukleinowe w roztworze buforowanym zawierającym &lt; 5% odczynnika wypełniającego.</i>	1 fiolka	1 fiolka
E	<b>Odczynnik enzymatyczny do testu Aptima Combo 2</b> <i>Liofilizowana odwrotna transkryptaza i polimeraza RNA w roztworze buforowanym HEPES zawierającym &lt; 10% odczynnika wypełniającego.</i>	1 fiolka	1 fiolka
P	<b>Odczynnik-sonda do testu Aptima Combo 2</b> <i>Liofilizowane niezakaźne chemiluminescencyjne sondy DNA w roztworze buforowanym bursztynianem zawierającym &lt; 5% detergentu.</i>	1 fiolka	1 fiolka
TCR-B	<b>Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych B do testu Aptima Combo 2</b> <i>Niezakaźny kwas nukleinowy w roztworze buforowanym zawierającym &lt; 5% detergentu.</i>	1 x 0,61 mL	1 x 0,30 mL

#### Pudełko do przechowywania w temperaturze pokojowej na testy Aptima Combo 2 (2 z 2)

(po odbiorze przechowywać w temperaturze od 15°C do 30°C)

Symbol	Element	Liczba sztuk zestaw 250 testów	Liczba sztuk zestaw 100 testów
AR	<b>Roztwór do przygotowania amplifikacji do testu Aptima Combo 2</b> <i>Roztwór wodny zawierający konserwanty.</i>	1 x 27,7 mL	1 x 11,9 mL
ER	<b>Roztwór do przygotowania enzymów do testu Aptima Combo 2</b> <i>Roztwór buforowany HEPES zawierający środek powierzchniowo czynny i glicerol.</i>	1 x 11,1 mL	1 x 6,3 mL
PR	<b>Roztwór sondy do rekonstrukcji do testu Aptima Combo 2</b> <i>Roztwór buforowany bursztynianem zawierający &lt; 5% detergentu.</i>	1 x 35,4 mL	1 x 15,2 mL
S	<b>Odczynnik selekcyjny do testu Aptima Combo 2</b> <i>Roztwór 600 mM buforowany boranem zawierający środek powierzchniowo czynny.</i>	1 x 108 mL	1 x 43,0 mL

Pudełko do przechowywania w temperaturze pokojowej na testy Aptima Combo 2 (2 z 2) (Ciąg dalszy)  
(po odbiorze przechowywać w temperaturze od 15°C do 30°C)

Symbol	Element	Liczba sztuk zestaw 250 testów	Liczba sztuk zestaw 100 testów
TCR	Odczynnik do wychwytywania cząsteczek szukanych do testu Aptima Combo 2 <i>Buforowany roztwór soli zawierający fazę stałą i oligomery wychwytyjące.</i>	1 x 54 mL	1 x 26,0 mL
	Kołnierze do przygotowania odczynników	3	3
	Karta z kodami kreskowymi partii głównych	1 karta	1 karta

#### Zestaw kontroli Aptima

(po odbiorze przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C)

Symbol	Element	Liczba sztuk
PCT/NGC	Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC Aptima <i>Niezakaźny kwas nukleinowy CT w buforowanym roztworze zawierającym &lt; 5% detergentu. Każda próbka o objętości 400 µL zawiera szacunkowy odpowiednik rRNA dla 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 mL
PGC/NCT	Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT Aptima <i>Niezakaźny kwas nukleinowy GC w buforowanym roztworze zawierającym &lt; 5% detergentu. Każda próbka o objętości 400 µL zawiera szacunkowy odpowiednik rRNA 50 komórek GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 mL

\*Odpowiedniki rRNA zostały obliczone na podstawie wielkości genomu i szacunkowego stosunku DNA:RNA/ komórkę każdego mikroorganizmu.

#### Materiały wymagane, ale dostępne osobno

**Uwaga:** Dostarczane materiały Hologic są zaopatrzone w następujące numery katalogowe, chyba że podano inne dane.

	Nr Kat.
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Zestaw płynów do testu Aptima™ <i>(Roztwór do płukania Aptima, bufor do płynu dezaktywującego Aptima, odczynnik olejowy Aptima)</i>	303014 (1000 testów)
Zestaw Aptima™ Auto Detect	303013 (1000 testów)
Zestawy wieloprobówkowe (MTU)	104772-02
Zestaw torby na odpady Panther™	902731
Ośłona pojemnika na odpady Panther™	504405
Lub zestaw Panther Run <i>zawiera zestawy MTU, torby na odpady, pokrywy pojemników na odpady, płyny testowe i odczynniki Auto Detect</i>	303096 (5000 testów)

	<u>Nr Kat.</u>
Końcówki, 1000 µl, z filtrami, przewodzące, z detekcją cieczy, materiał jednorazowego użytku	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Nie wszystkie produkty są dostępne we wszystkich regionach. W celu uzyskania dokładnych informacji dotyczących regionu należy skontaktować się ze swoim przedstawicielem</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Zestaw do transportu próbek Aptima™ <i>do stosowania z próbkami w roztworze PreservCyt</i>	301154C
Zestaw do transportu próbek Aptima™ – drukowalny <i>do stosowania z próbkami w roztworze PreservCyt</i>	PRD-05110
Zestaw do pobierania wymazów Aptima™ Multitest	PRD-03546
Zestaw do pobierania wymazów z kanału szyjki macicy i męskiej cewki moczowej Aptima™ Unisex	301041
Zestaw do pobierania próbek moczu Aptima™ do próbek moczu kobiet i mężczyzn	301040
Probówki transportowe Aptima™ do próbek moczu kobiet i mężczyzn	105575
Wybielacz, roztwór podchlorynu sodu w stężeniu od 5% do 8,25% (od 0,7 M do 1,16 M)	—
Rękawiczki jednorazowe	—
Standard kalibracji odczytnika SysCheck	301078
Zakrętki przepuszczalne Aptima™	105668
Zamienne zakrętki nieprzepuszczalne	103036A
Zapasowe zakrętki do zestawów z 250 testami <i>Roztwory do przygotowania odczytnika amplifikacji i odczytnika-sondy CL0041 (100 zakrętek)</i> <i>Roztwór do przygotowania odczytnika enzymatycznego 501616 (100 zakrętek)</i> <i>Odczytnik selekcyjny i TCR CL0040 (100 zakrętek)</i>	—
Zapasowe zakrętki do zestawów z 100 testami <i>Roztwory do przygotowania odczytnika amplifikacji, enzymatycznego i odczytnika-sondy</i> <i>Odczytnik TCR i selekcyjny CL0041 (100 zakrętek)</i> <i>501604 (100 zakrętek)</i>	—

## Materiały opcjonalne

	<u>Nr Kat.</u>
Zestaw kontroli Aptima™	301110
Wzmocniacz wybielacza do czyszczenia Hologic <i>do rutynowego czyszczenia powierzchni i sprzętu</i>	302101
Kołyska do probówek	—

## Procedura testu w Panther System

**Uwaga:** Dodatkowe informacje na temat procedury przedstawiono w instrukcji obsługi aparatu Panther/Panther Fusion System.

### A. Przygotowanie obszaru roboczego

Oczyścić powierzchnie robocze, na których będą przygotowywane odczynniki i próbki. Wytrzeć powierzchnie robocze roztworem podchlorynu sodu (od 2,5% do 3,5%; od 0,35 M do 0,5 M). Roztwór podchlorynu sodu powinien mieć kontakt z powierzchniami przez co najmniej 1 minutę, a następnie należy spłukać powierzchnie wodą. Nie wolno dopuszczać do wyschnięcia roztworu podchlorynu sodu. Zakryć powierzchnię roboczą, na której będą przygotowywane odczynniki i próbki, czystymi, wzmocnionymi plastikiem, chłonnymi osłonami stołu laboratoryjnego.

### B. Przygotowanie odczynników / przygotowanie nowego zestawu

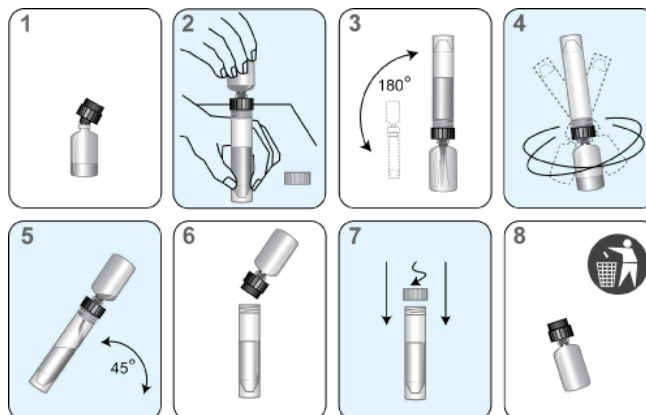
**Uwaga:** Przygotowanie odczynników należy przeprowadzić przed rozpoczęciem jakichkolwiek prac w aparacie Panther System.

1. Aby zrekonstruować odczynniki do amplifikacji, odczynniki enzymatyczne i odczynniki-sondy, należy połączyć zawartość butelek z liofilizowanymi odczynnikiem z zawartością butelek z roztworami do rekonstrukcji. Jeśli odczynniki były przechowywane w chłodziarce, przed użyciem należy odczekać, aż roztwory do rekonstrukcji osiągną temperaturę pokojową.
  - a. Dopasować odpowiedni roztwór do każdego liofilizowanego odczynnika. Przed założeniem kołnierza rekonstrukcyjnego upewnić się, że roztwór do rekonstrukcji i odczynnik mają etykiety w tym samym kolorze.
  - b. Sprawdzić numery partii na karcie z kodami kreskowymi partii głównych, aby mieć pewność, że połączono odpowiednie odczynniki.
  - c. Otworzyć fiolkę z liofilizowanym odczynnikiem i mocno wcisnąć przycięty koniec kołnierza do przygotowania odczynników w otwór fiolki (Rysunek 1, etap 1).
  - d. Otworzyć butelkę zawierającą odpowiedni roztwór do rekonstrukcji i odłożyć zatyczkę na czystą, przykrytą powierzchnię roboczą.
  - e. Trzymając buteleczkę z roztworem do przygotowania odczynników na stole, mocno wcisnąć drugi koniec kołnierza do przygotowania odczynników w otwór buteleczki (Rysunek 1, etap 2).
  - f. Powoli odwrócić połączone buteleczki. Poczekać, aż roztwór spłynie z butelki do szklanej fiolki (Rysunek 1, etap 3).
  - g. Dokładnie wymieszać roztwór w szklanej fiolce, mieszając jej zawartość ruchem wirowym (Rysunek 1, etap 4).
  - h. Odczekać, aż liofilizowany odczynnik przejdzie do roztworu, następnie ponownie odwrócić połączone buteleczki, przechylając je pod kątem 45°, aby zminimalizować powstawanie piany (Rysunek 1, etap 5). Odczekać, aż całość płynu z powrotem przesączy się do plastikowej buteleczki.
  - i. Zdjąć kołnierz do przygotowania odczynników i szklaną fiolkę (Rysunek 1, etap 6).
  - j. Nałożyć zakrętkę na plastikową buteleczkę. Na etykiecie wpisać inicjały operatora i datę przygotowania odczynników (Rysunek 1, etap 7).
  - k. Wyrzucić kołnierz do przygotowania odczynników i szklaną fiolkę (Rysunek 1, etap 8).

**Opcja:** Dozwolone jest dodatkowe mieszanie odczynników amplifikacji, enzymatycznych i odczynników-sond przy użyciu kołyski do próbek. Odczynniki można mieszać, umieszczając ponownie zamkniętą plastikową butelkę na kołysce do próbek ustawionej na 20 obr./min (lub wartość równoważną) na minimum 5 minut.

**Ostrzeżenie:** Unikać tworzenia piany podczas przygotowywania odczynników. Piana ma niekorzystny wpływ na detekcję poziomu w Panther System.

**Ostrzeżenie:** Do uzyskania oczekiwanych wyników testu niezbędne jest odpowiednie wymieszanie odczynników.



**Rysunek 1. Proces przygotowania odczynników**

2. Przygotować odczynnik wTCR
  - a. Dopasować odpowiednie buteleczki TCR i TCR-B.
  - b. Sprawdzić numery partii odczynników na karcie z kodami kreskowymi partii głównych, aby mieć pewność, że połączono odpowiednie odczynniki z zestawu.
  - c. Otworzyć buteleczkę TCR i odłożyć zakrętkę na czystą, przykrytą powierzchnię roboczą.
  - d. Otworzyć buteleczkę TCR-B i przelać całą zawartość do buteleczki z TCR. Przewiduje się, że w buteleczce TCR-B pozostanie niewielka ilość płynu.
  - e. Nałożyć zatyczkę na buteleczkę z TCR i delikatnie obracać, aby wymieszać zawartość. Na tym etapie unikać tworzenia piany.
  - f. Na etykiecie wpisać inicjały operatora i bieżącą datę.
  - g. Wyrzucić buteleczkę TCR-B i zakrętkę.
3. Przygotować odczynnik selekcyjny
  - a. Sprawdzić numer partii na butelce z odczynnikiem, aby upewnić się, że odpowiada on numerowi partii na arkuszu kodów kreskowych partii głównej.
  - b. Na etykiecie wpisać inicjały operatora i bieżącą datę.

**Uwaga:** Przed włożeniem do systemu dokładnie wymieszać każdy odczynnik, delikatnie go odwracając. W trakcie odwracania odczynników unikać tworzenia piany.

#### C. Przygotowanie odczynników wcześniej zrekonstruowanych

1. Wcześniej przygotowane odczynniki amplifikacji, enzymatyczne i odczynniki-sondy muszą osiągnąć temperaturę pokojową (od 15°C do 30°C) przed rozpoczęciem testu.

**Opcja:** Odczynniki można doprowadzić do temperatury pokojowej, umieszczając odtworzone odczynniki do amplifikacji, enzymy i sondy na kołyszce do próbek ustawionej na 20 obr./min (lub wartości równoważnej) przez minimum 25 minut.

2. Jeśli przygotowany odczynnik-sonda zawiera osad, który nie powraca do stanu roztworu w temperaturze pokojowej, należy podgrzewać zamkniętą butelkę w temperaturze nieprzekraczającej 62°C przez 1 do 2 minut. Po tym etapie ogrzewania odczynnik-sonda

może być użyty, nawet jeśli pozostanie osad resztkowy. Przed załadowaniem do systemu wymieszać odczynnik-sondę przez jego odwracanie, uważając jednocześnie, aby nie spowodować powstania piany.

3. Dokładnie wymieszać każdy odczynnik, delikatnie go odwracając przed włożeniem do aparatu. W trakcie odwracania odczynników unikać tworzenia piany. Ten krok nie jest wymagany, jeśli odczynniki są ładowane do systemu bezpośrednio po wymieszaniu na kołyszce do próbek.
4. Nie wolno dopełniać butelek z odczynnikiem. Panther System rozpozna butelki po dopełnieniu i odrzuci je.

**Ostrzeżenie:** *Do uzyskania oczekiwanych wyników testu niezbędne jest odpowiednie wymieszanie odczynników.*

#### D. Obchodzenie się z próbkami

1. Przed obróbką odczekać, aż kontrole i próbki osiągną temperaturę pokojową.
2. **Nie wytrząsać próbek.**
3. Wizualnie sprawdzić, czy każda próbka na próbki spełnia następujące kryteria:
  - a. Obecność pojedynczej niebieskiej wymazówki Aptima w próbce transportowej na próbki unisex.
  - b. Obecność pojedynczej różowej wymazówki Aptima w próbce transportowej na próbki lub Multitest.
  - c. Końcowa objętość moczu pomiędzy czarnymi liniami napełnienia próbki transportowej do próbek moczu.
  - d. Brak wymazu w próbce transportowej na próbki Aptima w przypadku płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt.
4. Przed włożeniem do statywu sprawdzić próbki z próbkami:
  - a. Jeżeli próbka na próbki zawiera pęcherzyki między płynem a zakrętką, wirować próbkę przez 5 minut w 420 RCF w celu wyeliminowania pęcherzyków.
  - b. Jeżeli objętość materiału w próbce na próbki jest mniejsza niż zwykle obserwowana w sytuacji, gdy przestrzegano instrukcji pobierania, wirować próbkę przez 5 minut przy 420 RCF, aby mieć pewność, że pod zakrętką nie będzie płynu.
  - c. Jeżeli poziom płynu w próbce na próbki z moczem nie znajduje się pomiędzy dwoma czarnymi liniami wskaźnika na etykiecie, próbka musi zostać odrzucona. Nie należy przekłuwać przepełnionej próbki.
  - d. Jeśli próbka na próbki z próbką moczu zawiera osad, podgrzewać próbkę w temperaturze 37°C przez maksymalnie 5 minut. Jeśli wytrącony osad nie rozpuści się z powrotem w roztworze, wizualnie upewnić się, że nie przeszkodzi w podawaniu próbki.

**Uwaga:** *Pominięcie etapów 4a–c może spowodować wyciek cieczy spod zakrętki próbki na próbki.*

**Uwaga:** *Z każdej próbki na próbki można poddać badaniu maksymalnie 4 odrębne porcje. Próby pobrania pipetą więcej niż 4 porcji z próbki na próbki mogą doprowadzić do błędów w czasie pracy.*

#### E. Przygotowanie systemu

1. Skonfigurować system zgodnie z wytycznymi w *Instrukcji obsługi Panther System/Panther Fusion System* i *Uwagi dotyczące procedury*. Sprawdzić, czy stosowane są statywy na odczynniki o odpowiedniej wielkości oraz adaptery TCR.
2. Załadować próbki.



## Uwagi dotyczące procedury

### A. Kontrole

1. Do prawidłowej pracy z oprogramowaniem do testów Aptima dla Panther System wymagana jest jedna para kontroli. Probówki Kontroli Dodatniej, CT / Kontroli Ujemnej, GC i Kontroli Dodatniej, GC / Kontroli Ujemnej, CT mogą być załadowane w każdej pozycji statywu lub na każdym torze wewnątrz na próbki w Panther System. Pipetowanie próbek pacjenta rozpocznie się, gdy zostanie spełniony jeden z następujących dwóch warunków:
  - a. Obecnie system przetwarza parę kontroli.
  - b. Zarejestrowano w systemie ważne wyniki dla kontroli.
2. Po pipetowaniu próbek kontrolnych i przetwarzaniu ich na określony zestaw odczynników, próbki pacjentów można analizować z powiązaniem do 24 godzin, chyba że:
  - a. Wyniki kontroli są nieważne.
  - b. Usunięto z systemu powiązany zestaw odczynników analitycznych.
  - c. Przekroczono granice stabilności powiązanego zestawu odczynników analitycznych.
3. Każdą próbkę kontrolną Aptima można użyć w teście jeden raz. Próby pipetowania więcej niż jeden raz z próbki mogą doprowadzić do błędów w czasie pracy.

### B. Temperatura

Temperatura pokojowa jest zdefiniowana jako zakres od 15°C do 30°C.

### C. Puder z rękawiczek

Podobnie jak w przypadku każdego systemu odczynników, nadmiar pudru na niektórych rękawiczkach może spowodować kontaminację otwartych próbek. Zaleca się stosować rękawiczki bezpudrowe.

### D. Protokół monitorowania kontaminacji laboratoryjnej w Panther System

Istnieje wiele czynników specyficznych dla laboratorium mogących przyczynić się do kontaminacji, wliczając w to objętość badania, przebieg pracy, częstość występowania chorób i różne inne czynności laboratoryjne. Należy uwzględnić te czynniki przy ustalaniu częstości monitorowania kontaminacji. Przedziały czasowe dla monitorowania kontaminacji należy ustalić na podstawie praktyk i procedur każdego laboratorium.

Aby monitorować kontaminację laboratoryjną, można wykonać przy użyciu zestawu do pobierania próbek wymazów z kanału szyjki macicy i męskiej cewki moczowej Aptima Unisex następującą procedurę:

1. Oznaczyć próbki transportowe wymazów numerami odpowiadającymi obszarom, które mają być testowane.
2. Wyjąć próbkę wymazu (niebieska wymazówka z zielonym nadrukiem) z opakowania, zwilżyć wymazówkę w podłożu do transportu próbek (STM) i kolistym ruchem nanieść wymaz na oznaczony obszar.
3. Natychmiast włożyć wymazówkę do próbki transportowej.
4. Ostrożnie złamać trzonek wymazówki na linii nacięcia, uważając, aby nie rozpryskiwać zawartości.
5. Zamknąć szczelnie próbkę do transportu wymazówki.
6. Powtórzyć etapy od 2 do 5 dla każdego obszaru, który ma być wymazany.

Jeśli wynik badania w kierunku CT lub GC jest dodatni lub niejednoznaczny, patrz *Interpretacja testu – wyniki QC/Pacjenta*. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących monitorowania kontaminacji specyficznej dla Panther System, należy skontaktować się z pomocą techniczną firmy Hologic.

## Interpretacja testu – wyniki QC/Pacjenta

### A. Interpretacja testu

Wyniki testów są automatycznie interpretowane przez oprogramowanie do testu Aptima, przy użyciu protokołu Aptima Combo 2 i prezentowane jako indywidualne wyniki testów CT i GC. Wynik testu może być ujemny, niejednoznaczny, dodatni lub nieważny, jak określono na podstawie typu kinetycznego i całkowitej wartości RLU w etapie wykrywania (patrz poniżej). Wynik testu może być nieważny z powodu parametru znajdującego się poza normalnym oczekiwanym zakresem. Próbkę z początkowo niejednoznacznym i nieważnym wynikiem należy ponownie zbadać.

Rodzaj kinetyczny	Łączna wartość RLU (x1000), dająca wynik CT		
	Ujemny	Niejednoznaczny	Dodatni
Tylko CT	1 do < 25	25 do < 100	100 do < 4 500
CT i GC	1 do < 85	85 do < 250	250 do < 4 500
Niejednoznaczny CT	1 do < 85	85 do < 4 500	N/A

Rodzaj kinetyczny	Łączna wartość RLU (x1000), dająca wynik GC		
	Ujemny	Niejednoznaczny	Dodatni
Tylko GC	1 do < 60	60 do < 150	150 do < 4 500
GC i CT	1 do < 85	85 do < 250	250 do < 4 500
Niejednoznaczny GC	1 do < 85	85 do < 4 500	N/A

### B. Wyniki kontroli jakości i akceptowalność

Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC i Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT działają jako kontrole dla etapów wychwytywania, amplifikacji i wykrywania cząsteczek szukanych testu. Zgodnie z wytycznymi lub wymaganiami lokalnych/krajowych przepisów lub organizacji akredytujących, mogą być włączone dodatkowe kontrole dla lizy komórek i stabilizacji RNA. Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC służy jako kontrola ujemna dla wyników testu w kierunku GC. Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT służy jako kontrola ujemna dla wyników testu w kierunku CT. Jeśli jest to pożądane, można dodać podwójną kontrolę ujemną dostarczoną przez użytkownika w celu monitorowania tła testu. Prawidłowe przygotowanie próbek jest potwierdzone wizualnie poprzez obecność pojedynczej wymazówki do pobierania próbek Aptima w probówce do transportu próbek, końcowej objętości moczu pomiędzy czarnymi kreskami napełnienia probówki do transportu próbek moczu lub braku wymazówki w probówce do transportu próbek Aptima dla płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt.

Kontrole dodatnie muszą dawać następujące wyniki badań:

Kontrola	Łączne RLU (x1000)	Wynik CT	Wynik GC
Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC	≥ 100 oraz < 3000	Dodatni	Ujemny
Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT	≥ 150 oraz < 3000	Ujemny	Dodatni

1. Oprogramowanie testu Aptima automatycznie ocenia kontrole zgodnie z powyższymi kryteriami, a wyniki zostaną odzwierciedlone w raporcie wyników.
2. Każde laboratorium powinno wdrożyć odpowiednie procedury kontrolne, aby spełnić lokalne wymagania.

3. Kontrole ujemne mogą nie być skuteczne w monitorowaniu losowego przenoszenia. Patrz *Skuteczność analityczna*, aby zapoznać się z wynikami analitycznego badania przenoszenia o wysokim stężeniu cząsteczek szukanych, które przeprowadzono w celu wykazania kontroli przenoszenia w Panther System.

#### C. Kontrola przygotowania próbki (opcjonalnie)

Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC i Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT znajdujące się w zestawie działają jako kontrole dla etapów wychwytywania, amplifikacji i wykrywania cząsteczek szukanych testu i muszą znajdować się w każdej serii testu. Jeśli jest to pożądane, można zbadać kontrole dla lizy komórek i stabilizacji RNA w odpowiednich podłożach transportowych (roztwór PreservCyt, STM) zgodnie z wymaganiami odpowiednich organizacji akredytujących lub procedurami poszczególnych laboratoriów. Znane próbki dodatnie mogą służyć jako kontrole poprzez ich przygotowanie i badanie w połączeniu z nieznanymi próbkami. Próbki używane jako kontrole przygotowawcze muszą być przechowywane, przenoszone i testowane zgodnie z ulotką załączoną do opakowania. Kontrole przygotowania próbek powinny być interpretowane w taki sam sposób, jak opisano dla próbek testowych od pacjentów. Patrz *Interpretacja testu – wyniki QC/Pacjenta*.

#### D. Wyniki badań pacjentów

1. Jeżeli kontrole w dowolnej serii nie przyniosą oczekiwanych wyników, wyniki testów na próbkach pobranych od pacjentów w tej samej serii nie mogą być zgłaszane.
2. Wyniki badań wymazów, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt i moczu (patrz Uwagi poniżej).
  - a. Wyniki wstępne

<b>CT Dod.</b>	Dodatni dla rRNA CT.
<b>CT Ujem.</b>	Uznawany za ujemny dla rRNA CT.
<b>CT Niejedn.</b>	Próbkę należy przebadać ponownie.
<b>GC Dod.</b>	Dodatni dla rRNA GC.
<b>GC Ujem.</b>	Uznawany za ujemny dla rRNA GC.
<b>GC Niejedn.</b>	Próbkę należy przebadać ponownie.
<b>Nieważne</b>	Próbkę należy przebadać ponownie.

#### b. Wyniki ponownego badania

<b>CT Dod.</b>	Dodatni dla rRNA CT.
<b>CT Ujem.</b>	Uznawany za ujemny dla rRNA CT.
<b>CT Niejedn.</b>	Nieokreślony, należy pobrać nową próbkę.
<b>GC Dod.</b>	Dodatni dla rRNA GC.
<b>GC Ujem.</b>	Uznawany za ujemny dla rRNA GC.
<b>GC Niejedn.</b>	Nieokreślony, należy pobrać nową próbkę.
<b>Nieważne</b>	Nieokreślony, należy pobrać nową próbkę.

*Uwagi*

- Przy interpretacji wyników testu Aptima Combo 2 u osób bezobjawowych lub w populacjach o niskiej częstotliwości występowania zaleca się staranne rozważenie danych dotyczących skuteczności.
- Pierwszy ważny wynik dla każdego analitu jest wynikiem, który powinien zostać zgłoszony.
- Wynik ujemny nie wyklucza obecności zakażenia CT lub GC, ponieważ wyniki zależą od odpowiedniego pobrania próbki, braku inhibitorów i wystarczającej ilości rRNA do wykrycia zakażenia. Na wyniki badań może mieć wpływ niewłaściwe pobranie próbki, niewłaściwe przechowywanie próbki, błąd techniczny lub pomieszenie próbek.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich metod niehodowlanych, dodatniego wyniku badania próbki uzyskanej od pacjenta po leczeniu nie można interpretować jako wskazującego na obecność żywych CT lub GC.
- Wymaz z pochwy to zalecany rodzaj próbki u pacjentek, u których istnieje kliniczne podejrzenie zakażenia chlamydiami lub gonokokami (30).
- Jeśli pobierane są zarówno próbki Pap, jak i wymaz z kanału szyjki macicy, płynną próbkę Pap w roztworze PreservCyt należy pobrać przed próbką wymazu z kanału szyjki macicy.

## Ograniczenia

- A. Niniejszy test powinien być wykonywany wyłącznie przez osoby przeszkolone w zakresie procedury testowej. Nieprzestrzeganie instrukcji przedstawionych w niniejszej ulotce załączonej do opakowania może spowodować uzyskanie błędnych wyników.
- B. Nie oceniono wpływu stosowania tamponów, irygacji pochwy oraz zmiennych związanych z pobieraniem próbek na wykrywanie CT lub GC.
- C. Pobieranie wymazu z pochwy i płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt nie zastępuje badania szyjki macicy i próbek z kanału szyjki macicy w diagnostyce infekcji układu moczowo-płciowego u kobiet. U pacjentek może wystąpić zapalenie szyjki macicy, zapalenie cewki moczowej, zakażenia dróg moczowych lub zakażenia pochwy spowodowane innymi czynnikami lub współistniejące zakażenia innymi czynnikami.
- D. Test Aptima Combo 2 nie służy do oceny podejrzeń o wykorzystywanie seksualne ani do innych wskazań medyczno-prawnych.
- E. Wiarygodność wyników zależy od właściwego pobrania próbek. Ponieważ system transportowy używany na potrzeby tego testu nie umożliwia mikroskopowej oceny próbek pod kątem ich przydatności, niezbędne jest przeszkolenie lekarzy we właściwych technikach pobierania próbek. Należy zapoznać się z ulotką załączoną do opakowania odpowiedniego zestawu do pobierania próbek firmy Hologic.
- F. Za pomocą testu Aptima Combo 2 nie można określić niepowodzenia lub sukcesu terapeutycznego, ponieważ kwas nukleinowy może utrzymywać się w organizmie po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwbakteryjnej.
- G. Wyniki testu Aptima Combo 2 należy interpretować w powiązaniu z innymi danymi laboratoryjnymi i klinicznymi dostępnymi dla lekarza.
- H. Wynik ujemny nie wyklucza możliwości wystąpienia infekcji, ponieważ wynik testu jest uzależniony od prawidłowego pobrania próbki. Na wyniki testu może mieć wpływ niewłaściwe pobranie próbki, błąd techniczny, pomylenie próbek lub poziom cząsteczek szukanych poniżej granicy wykrywalności testu.
- I. Wyniki testu Aptima Combo 2 mają charakter jakościowy. Dlatego nie można zakładać istnienia korelacji między intensywnością dodatniego sygnału w teście a liczbą mikroorganizmów w badanej próbce.
- J. Skuteczność zestawu do przenoszenia próbek Aptima nie została oceniona w przypadku badania tej samej płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt zarówno przed, jak i po przetworzeniu Pap z użyciem ThinPrep.
- K. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt, przetwarzane przy użyciu urządzeń innych niż urządzenie ThinPrep, nie zostały ocenione pod kątem zastosowania w testach Aptima.
- L. Wymazy z pochwy pobrane przez pacjentki stanowią opcję badania przesiewowego u kobiet, u których badanie narządów miednicy nie jest wskazane z innego względu.
- M. Użycie próbki wymazu z pochwy pobranej przez pacjentkę jest ograniczone do placówek klinicznych, w których dostępne jest wsparcie/doradztwo w zakresie wyjaśnienia procedur i środków ostrożności.

- N. Test Aptima Combo 2 nie został zatwierdzony do stosowania z próbkami pobranymi przez pacjentów w domu.
- O. Skuteczność Panther System nie została sprawdzona na wysokościach powyżej 2000 m (6561 stóp) n.p.m.
- P. Nie stwierdzono degradacji kwasów nukleinowych w roztworze PreservCyt. Jeżeli płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt zawiera niewielką ilość materiału komórkowego CT i GC, może dojść do jego nierównomiernego rozłożenia. Również w porównaniu z bezpośrednim pobieraniem próbek przy użyciu podłoża transportowego do próbek Aptima, dodatkowa objętość roztworu PreservCyt może być przyczyną większego rozcieńczenia materiału próbki. Czynniki te mogą mieć wpływ na możliwość wykrycia małej liczby mikroorganizmów w zebranych materiale. Jeśli ujemne wyniki badania próbki nie są zgodne z oceną kliniczną, może być konieczne pobranie nowej próbki.
- Q. Klienci muszą niezależnie zweryfikować proces przesyłania danych do systemu LIS.
- R. Dopuszczalne są próbki moczu kobiet z pierwszego pobrania, ale mogą wykryć do 10% mniej zakażeń CT/GC w porównaniu z próbkami wymazów z pochwy i szyjki macicy (5).

## Oczekiwane wartości

## Częstość występowania

Częstość występowania bakterii CT i GC w populacjach pacjentów zależy od czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć, obecność lub brak objawów, rodzaj placówki medycznej i czułość testu wykorzystywanego do wykrywania zakażeń. Podsumowanie dodatnich trzech wyników w kierunku CT i GC, określonych za pomocą testu Aptima Combo 2 w Panther System, przedstawiono w tabelach 1, 2, 3 oraz 4 dla czterech wieloośrodkowych badań klinicznych w podziale na ośrodki kliniczne i ogółem.

Tabela 1: Badanie kliniczne 1. Dodatnie wyniki w kierunku zakażeń CT i GC na podstawie testu Aptima Combo 2 w próbkach wymazu z cewki moczowej mężczyzn, wymazu z pochwy, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt oraz wymazu z szyjki macicy wg ośrodka klinicznego

Ośrodek	Odsetek wyników dodatnich (l. wyników dodatnich/l. ważnych wyników testu)											
	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>Ogółem</b>	16,6 (91/549)	4,0 (22/549)	2,4 (13/549)	8,1 (105/1294)	2,3 (30/1294)	1,3 (17/1294)	7,4 (98/1329)	2,2 (29/1329)	1,1 (14/1329)	7,7 (98/1273)	2,4 (30/1273)	1,1 (14/1273)

CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FS = wymaz z szyjki macicy, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzn, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjentkę.

Tabela 2: Badanie kliniczne 1 i Badanie kliniczne 2. Dodatnie wyniki w kierunku zakażenia CT i GC określone testem Aptima Combo 2 w próbkach moczu mężczyzn według ośrodka klinicznego

Ośrodek	Odsetek wyników dodatnich (l. wyników dodatnich/l. ważnych wyników testu)		
	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>Ogółem</b>	9,9 (178/1802)	3,2 (58/1802)	1,2 (22/1802)

Uwaga. Dodatni wynik w kierunku zakażenia CT i GC został oceniony na podstawie próbek moczu od mężczyzn z objawami z badania klinicznego nr 2 oraz próbek moczu od mężczyzn bez objawów z obu badań.



Tabela 3: Badanie kliniczne 3. Dodatnie wyniki w kierunku zakażenia CT i GC określone testem Aptima Combo 2 w próbkach moczu kobiet według ośrodka klinicznego

Ośrodek	Odsetek wyników dodatnich (l. wyników dodatnich/l. ważnych wyników testu)		
	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>Ogółem</b>	6,7 (172/2580)	0,7 (18/2580)	0,4 (10/2580)

Tabela 4: Badanie kliniczne 4. Dodatnie wyniki w kierunku zakażenia CT i GC określone testem Aptima Combo 2 w próbkach wymazu z gardła i odbytu według ośrodka klinicznego

Ośrodek	Odsetek wyników dodatnich (l. wyników dodatnich/l. ważnych wyników testu)					
	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>Ogółem</b>	6,3 (161/2562)	5,8 (148/2562)	2,3 (59/2562)	1,7 (44/2584)	8,2 (212/2584)	0,3 (9/2584)

RS = wymaz z odbytu, TS = wymaz z gardła

Uwaga. Dodatnie wyniki w kierunku zakażenia CT i GC oceniono na podstawie próbek wymazu z odbytu i gardła od osób z objawami i bez objawów z badania klinicznego 4.

## Dodatnie i ujemne wartości predykcyjne dla hipotetycznych wskaźników częstości występowania

Tabela 5 zawiera szacowane dodatnie i ujemne wartości predykcyjne (PPV i NPV) testu Aptima Combo 2 przy różnych hipotetycznych wskaźnikach częstości występowania dla każdego typu próbki. Wartości PPV i NPV dla każdego typu próbki zostały uzyskane dla różnych hipotetycznych wskaźników częstości występowania przy użyciu szacunków czułości i swoistości z trzech wieloośrodkowych badań klinicznych (zob. Tabela 6, 8, 12 i 14).

Tabela 5: Dodatnie i ujemne wartości predykcyjne dla hipotetycznych wskaźników częstości występowania według typu próbki

Typ próbki	Hipotetyczna częstość występowania (%)	Wykrywanie CT		Wykrywanie GC	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Wymaz z pochwy pobrany przez lekarza/ pobrany przez pacjentkę	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
Płynna próbka Pap w roztworze 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
Wymaz z kanału szyjki macicy	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
Wymaz z męskiej cewki moczowej	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
Mocz mężczyzn	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
Wymaz z odbytu	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

Tabela 5: Dodatnie i ujemne wartości predykcyjne dla hipotetycznych wskaźników częstości występowania według typu próbki (Ciąg dalszy)

Typ próbki	Hipotetyczna częstość występowania (%)	Wykrywanie CT		Wykrywanie GC	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Wymaz z gardła	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

Uwaga. Skuteczność testu Aptima Combo 2 oceniono na podstawie wyników próbek z wymazu z pochwy, płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt, wymazu z kanału szyjki macicy u kobiet i wymazu z cewki moczowej u mężczyzn z badania klinicznego 1, wyników próbek moczu mężczyzn bez objawów z badania klinicznego 2, wyników próbek moczu mężczyzn z badania klinicznego 1 i 2 oraz wyników próbek z wymazu z odbytu i wymazu z gardła z badania klinicznego 4.

## Skuteczność kliniczna

Wstępne badania kliniczne mające na celu ustalenie czułości, swoistości i wartości predykcyjnych testu Aptima Combo 2 zostały przeprowadzone przy użyciu półautomatycznego systemu DTS. Test został następnie zintegrowany z w pełni zautomatyzowanym systemem Tigris DTS, a następnie przeniesiony do w pełni zautomatyzowanego systemu Panther.

Za pomocą systemu DTS przeprowadzono wielośrodkowe badanie kliniczne (17) w celu zbadania czułości i swoistości testu z zastosowaniem wymazów z szyjki macicy i próbek moczu pobranych od pacjentek. Wyniki testów Aptima Combo 2 zostały porównane ze statusem pacjenta zakażonego dla 1391 pacjentów w przypadku wykrywania CT i 1484 pacjentów w przypadku wykrywania GC.

W przypadku wykrywania CT, czułość i swoistość wymazów z szyjki macicy wyniosła 94,2% (95% CI: 90,1–97,0%) oraz 97,6% (95% CI: 96,6–98,4%), odpowiednio. Dla porównania, czułość i swoistość próbek moczu wyniosła 94,7% (95% CI: 90,7–97,3%) oraz 98,9% (95% CI: 98,1–99,4%).

W przypadku wykrywania GC, czułość i swoistość wymazów z szyjki macicy wyniosła 99,2% (95% CI: 95,7–100%) oraz 98,7% (95% CI: 98,0–99,3%), odpowiednio. Dla porównania, czułość i swoistość próbek moczu wyniosła 91,3% (95% CI: 85,0–95,6%) oraz 99,3% (95% CI: 98,6–99,6%).

Poniżej opisano szczegółowo kolejne badania kliniczne mające na celu zbadanie skuteczności testu Aptima Combo 2 w Panther System.

Przeprowadzono cztery badania kliniczne. Skuteczność kliniczna testu Aptima Combo 2 została oceniona na podstawie próbek wymazu z cewki moczowej mężczyzn, pochwy, płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt oraz wymazu z kanału szyjki macicy w badaniu klinicznym 1, próbek moczu mężczyzn w badaniu klinicznym 2, próbek moczu kobiet w badaniu klinicznym 3 oraz próbek wymazu z odbytu i gardła w badaniu klinicznym 4.

### **Badanie kliniczne 1. Badanie kliniczne wymazu z pochwy, płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt, wymazu z szyjki macicy u kobiet i wymazu z cewki moczowej u mężczyzn<sup>2</sup>**

Przeprowadzono prospektywne, wielośrodkowe badanie kliniczne w celu określenia parametrów skuteczności testu Aptima Combo 2 wykonywanego w aparacie Panther System. próbki pobrano od objawowych i bezobjawowych mężczyzn (n = 580) i kobiet (n = 1332) włączonych do badania w 7 zróżnicowanych geograficznie i etnicznie ośrodkach klinicznych w USA, w tym z placówek położniczych i ginekologicznych, poradni planowania rodziny, przychodni publicznych i placówek leczenia chorób wenerycznych (STD). Uczestnicy badania zostali zakwalifikowani do grupy objawowej, jeśli zgłaszali objawy. Uczestników zakwalifikowano jako bezobjawowych, jeśli nie zgłaszali objawów. Spośród 580 mężczyzn żaden nie był w wieku <18 lat, 72 było w wieku 18 do 20 lat, 201 było w wieku 21 do 25 lat, a 307 było w wieku >25 lat. Spośród 1332 kobiet 11 było w wieku 14-15 lat, 59 było w wieku 16-17 lat, 319 było w wieku 18-20 lat, 401 było w wieku 21-25 lat, a 542 było w wieku >25 lat.

Od każdego uczestnika płci męskiej pobierano maksymalnie 2 próbki (1 wymaz z cewki moczowej i 1 próbkę pierwszej porcji moczu, w podanej kolejności), a od każdego uczestnika płci żeńskiej maksymalnie 4 próbki (1 próbkę pierwszej porcji moczu, 1 wymaz z pochwy, 1 płynną próbkę Pap w roztworze PreservCyt i 1 wymaz z kanału szyjki macicy, w podanej kolejności). Wszystkie

<sup>2</sup> Badanie to obejmowało testowanie próbek moczu mężczyzn za pomocą testu Aptima Combo 2 na Panther System, które nie zostały uwzględnione w pierwotnych wynikach z powodu niskiej częstości występowania GC w badanej populacji.

próbki zostały pobrane przez lekarza, z wyjątkiem próbek moczu i około połowy próbek z pochwy, które zostały pobrane przez osobę badaną w ośrodku. Około połowa płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt została pobrana przy pomocy urządzenia typu miotełka, a połowa przy pomocy szpatułki i cytoszczoteczki. Próbki zostały przygotowane do testów Aptima zgodnie z instrukcjami zawartymi na ulotce załączonej do zestawu do pobierania próbek Aptima.

Wszystkie możliwe do oceny próbki (567 wymazów z cewki moczowej mężczyzn, 580 moczu mężczyzn, 1319 wymazów z pochwy, 1330 płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt oraz 1310 próbek wymazów z kanału szyjki macicy) zostały przebadane testem Aptima Combo 2 na Panther System zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do opakowania. Próbki zostały rozdzielone między trzy laboratoria (dwa zewnętrzne i własne). Próbki z początkowo nieważnymi, niejednoznacznymi lub błędnymi wynikami zostały przebadane ponownie. Osiemnaście (18) próbek wymazu z cewki moczowej mężczyzn, 25 próbek wymazu z pochwy, 1 płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt i 37 próbek wymazu z szyjki macicy miało ostatecznie nieważne wyniki i zostało wykluczonych z analiz. Większość nieważnych wyników była spowodowana zbyt małą objętością próbki. Jeden wymaz z pochwy i 1 wymaz z kanału szyjki macicy miały ostateczne wyniki CT niejednoznaczne, a 1 płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt i 1 wymaz z kanału szyjki macicy miały ostateczne wyniki GC niejednoznaczne i zostały wyłączone z analiz.

Wymaz z cewki moczowej mężczyzn, mocz kobiet i mężczyzn oraz płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt zostały przebadane testami amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) ze znakiem CE w celu ustalenia statusu zakażenia. W algorytmie statusu zakażenia wykorzystano wyniki z dwóch rodzajów próbek i dwóch referencyjnych testów NAAT. Uczestnicy zostali zakwalifikowani jako zakażeni, jeżeli uzyskali dodatni wynik w każdym z dwóch referencyjnych testów NAAT. W przypadku kobiet, jeśli dodatnie wyniki NAAT wystąpiły tylko w próbkach moczu, a nie w płynnych próbkach Pap w roztworze PreservCyt, pacjentka taka została zakwalifikowana jako zakażona; jednak w przypadku oceny próbek innych niż mocz, próbki uznano za niezakażone. Uczestników, których nie można było przydzielić do kategorii osób zakażonych lub niezakażonych, wykluczono z analiz skuteczności.

Ponadto próbki moczu mężczyzn badane testem Aptima Combo 2 na Panther System zostały wyłączone z analiz skuteczności ze względu na niską częstość występowania GC w badanej populacji, szczególnie u osób bezobjawowych.

## **Badanie kliniczne 2. Badanie kliniczne próbek moczu mężczyzn**

Przeprowadzono prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne w celu określenia parametrów skuteczności testu Aptima Combo 2 wykonywanego w aparacie Panther System w przypadku próbek moczu mężczyzn. Próbki pobrano od objawowych i bezobjawowych mężczyzn (n=1492) z 13 zróżnicowanych geograficznie i etnicznie amerykańskich ośrodków klinicznych, klinik planowania rodziny, zdrowia publicznego, zdrowia mężczyzn i chorób przenoszonych drogą płciową. Uczestnicy badania zostali zakwalifikowani do grupy objawowej, jeśli zgłaszali objawy. Uczestników zakwalifikowano jako bezobjawowych, jeśli nie zgłaszali objawów. Z 1492 zapisanych osób, 14 zostało wycofanych.

Od każdego uczestnika pobrano dwie próbki (1 wymaz z cewki moczowej i 1 próbkę moczu z pierwszej porcji, w tej kolejności). Próbki wymazu z cewki moczowej zostały pobrane przez lekarza, a próbki moczu zostały pobrane przez osobę badaną w ośrodku. Próbki moczu od każdego uczestnika były przetwarzane na wiele próbek do badań w kierunku CT/GC z różnymi NAAT zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do odpowiedniego zestawu do pobierania próbek. Próbki moczu mężczyzn do testów Aptima Combo 2 w Panther System zostały rozdzielone pomiędzy trzy laboratoria zewnętrzne.

Wszystkie 1478 próbek moczu mężczyzn, pochodzących od osób niewycofanych zostało przebadanych testem Aptima Combo 2 na Panther System zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do opakowania testu Aptima Combo 2. Próbkę z początkowo nieważnymi, niejednoznacznymi lub błędnymi wynikami została przebadana ponownie. Jedna próbka moczu mężczyzny miała ostatecznie nieważny wynik i została wykluczona z analiz. Nieważny wynik był spowodowany zbyt małą objętością próbki. Z pozostałych 1477 możliwych do oceny mężczyzn, 46 było w wieku od 16 do 17 lat, 155 w wieku od 18 do 20 lat, 524 w wieku od 21 do 30 lat, 279 w wieku od 31 do 40 lat i 473 w wieku >40 lat.

Próbki moczu i wymazu z cewki moczowej mężczyzn zostały zbadane przy użyciu czystych NAAT w celu ustalenia statusu zakażenia. W algorytmie statusu zakażenia wykorzystano wyniki wymazu z cewki moczowej i próbki moczu z jednego referencyjnego testu NAAT w kierunku CT i GC oraz wyniki próbek moczu z dwóch dodatkowych referencyjnych testów NAAT w kierunku CT i GC, aby wygenerować cztery wyniki referencyjne dla każdego analitu. Uczestników przydzielano do kategorii osób zakażonych, jeśli w co najmniej dwóch referencyjnych testach NAAT uzyskano wynik dodatni. Osoby, których nie można było sklasyfikować jako zakażone lub niezakażone, zostały wykluczone z analiz skuteczności; 1 osoba miała nieokreślony status zakażenia CT i została wykluczona z analiz skuteczności wykrywania CT.

### **Badanie kliniczne 3. Badanie kliniczne próbek moczu kobiet**

Przeprowadzono retrospektywne badanie, w którym wykorzystano wyniki i resztki próbek moczu kobiet z wcześniej zakończonego prospektywnego, wielośrodkowego badania klinicznego w celu ustalenia parametrów skuteczności testu Aptima Combo 2 w Panther System dla próbek moczu kobiet. Próbkę pobrano od objawowych i bezobjawowych kobiet (n=2640) z 17 zróżnicowanych geograficznie i etnicznie ośrodków klinicznych w USA, w tym z klinik planowania rodziny, klinik ośrodków akademickich i klinik zdrowia publicznego. Uczestnicy badania zostali zakwalifikowani do grupy objawowej, jeśli zgłaszali objawy. Uczestników zakwalifikowano jako bezobjawowych, jeśli nie zgłaszali objawów. Z 2640 zapisanych osób, 42 zostało wycofanych.

Od każdej uczestniczki pobrano trzy próbki (1 próbkę moczu z pierwszej porcji i 2 próbki wymazu z pochwy, w tej kolejności). Próbkę moczu została pobrana przez uczestniczki w ośrodku, a próbki wymazu z pochwy zostały pobrane przez lekarza. Próbkę moczu od każdego uczestnika były przetwarzane na wiele próbek do badań w kierunku CT/GC z różnymi NAAT zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do odpowiedniego zestawu do pobierania próbek. Próbkę moczu kobiet do testów Aptima Combo 2 w Panther System zostały rozdzielone pomiędzy trzy laboratoria zewnętrzne.

Próbki moczu kobiet zostały zbadane za pomocą oczyszczonych NAAT w celu ustalenia wyniku złożonego algorytmu porównawczego (CCA). CCA wykorzystano wyniki próbek moczu z maksymalnie trzech referencyjnych testów NAAT w kierunku CT i GC w celu wygenerowania wyników referencyjnych dla każdego analitu. Uczestników badania zakwalifikowano jako dodatnich, jeśli 2 z 3 referencyjnych wyników NAAT były dodatnie i ujemnych, jeśli 2 z 3 referencyjnych wyników NAAT były ujemne. Osoby, których nie można było sklasyfikować jako dodatnich lub ujemnych w kierunku CCA, zostały wykluczone z analiz skuteczności.

Z 2598 niewycofanych uczestników, próbki moczu 2581 osób zostały zbadane testem Aptima Combo 2 na Panther System zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do opakowania testu Aptima Combo 2. U 17 osób próbki moczu zostały wycofane lub nie zostały pobrane (brak wyników testów CT i GC Aptima Combo 2 [Panther System]). Próbkę z początkowo nieważnymi, niejednoznacznymi lub błędnymi wynikami została przebadana ponownie. Wszystkie 2581 próbek miało ostatecznie ważne wyniki po wymaganych ponownych badaniach. W jednej próbce powtórzono CT, którego wynik był niejednoznaczny, a w jednej próbce powtórzono GC, którego wynik był niejednoznaczny.

Spośród 2581 uczestników, którzy mieli ważne wyniki testu Aptima Combo 2 (Panther System), 2580 uczestników miało rozstrzygający status kompozytowego komparatora dla CT i/lub GC i było zdolnych do oceny wyników; jeden uczestnik miał nieznaną status kompozytowego komparatora zarówno dla CT jak i GC i nie nadawał się do oceny. U jednego ocenianego uczestnika uzyskano ostateczny niejednoznaczny wynik badania CT (ujemny wynik GC).

Spośród 2580 osób, które można było ocenić, 47 było w wieku 16-17 lat, 346 w wieku 18-20 lat, 1350 w wieku 21-30 lat, 550 w wieku 31-40 lat i 287 w wieku >40 lat.

Spośród 2580 osób, które można było ocenić, 2572 osoby nadawały się do analizy skuteczności wykrywania CT (w tym jedna z ostatecznym niejednoznaczny wynikiem). U pozostałych 8 osób status komparatora dla CT był nieznaną. Spośród 2580 osób, które można było ocenić, 2579 osoby nadawały się do analizy skuteczności wykrywania GC (w tym jedna z ostatecznym niejednoznaczny wynikiem). U pozostałych uczestników status komparatora dla GC był nieznaną. Próbkki z ostatecznymi niejednoznaczny wynikami zostały zakwalifikowane jako fałszywie ujemne w stosunku do wyniku CCA (47).

Ponadto w moczu kobiet wykryto o 8,3% mniej zakażeń CT niż w próbkach wymazów z pochwy i szyjki macicy oraz o 12,9% mniej zakażeń GC niż w próbkach wymazów z pochwy i o 15,2% mniej zakażeń GC niż w próbkach wymazów z szyjki macicy, w porównaniu z algorytmem statusu zakażenia pacjenta (PIS).

#### **Badanie kliniczne 4. Badanie kliniczne próbek wymazu z gardła i odbytu**

Przeprowadzono prospektywne, wielośrodkowe badanie kliniczne w celu określenia parametrów skuteczności testu Aptima Combo 2 wykonywanego w aparacie Panther System w przypadku próbek wymazu z gardła i odbytu. Próbkki pobrano od objawowych i bezobjawowych kobiet i mężczyzn w 9 zróżnicowanych geograficznie i etnicznie ośrodkach klinicznych w USA, w tym w klinikach zajmujących się badaniami przesiewowymi i postępowaniem w przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, planowaniem rodziny, zdrowiem studentów, zdrowiem kobiet, postępowaniem w przypadku HIV oraz w klinikach skupiających się na lesbijkach, gejach, biseksualistach i osobach transpłciowych (LGBT). Uczestnicy zostali zaklasyfikowani jako posiadający objawy w obszarze gardła i/lub odbytu, jeżeli zgłaszali objawy charakterystyczne dla danego obszaru. Spośród 2767 uczestników badania, 8 osób nie ukończyło wizyty kontrolnej i nie przesłało próbek do badania, 167 osób miało próbkki zbadane, ale zostały one wykluczone z powodu zmian temperatury, które naruszyły integralność próbki, a u 1 osoby nie zbadano próbek przez pomyłkę.

Z 2591 niewykluczonych uczestników, u których zbadano co najmniej jeden rodzaj próbki, 181 było w wieku 18-20 lat, 565 w wieku 21-25 lat, a 1845 w wieku >25 lat.

Od każdego uczestnika lekarz pobierał do ośmiu próbek: 4 próbki wymazu z gardła i 4 próbki wymazu z odbytu, pobrane w przypadkowej kolejności. Próbkki były przetwarzane do badań CT/GC przy użyciu testu Aptima Combo 2 i różnych NAAT zgodnie z instrukcjami zawartymi w ulotce załączonej do odpowiedniego zestawu do pobierania próbek.

Wyniki maksymalnie trzech referencyjnych testów NAAT - zatwierdzonych do wykrywania zakażeń CT/GC układu moczowo-płciowego i zwalidowanych do stosowania w próbkach wymazów z gardła i odbytu - zostały wykorzystane do ustalenia statusu zakażenia miejsca anatomicznego (ASIS) w każdym miejscu anatomicznym dla każdego uczestnika. ASIS określono na podstawie wyników badań tego samego typu próbek. Badani zostali zakwalifikowani jako zakażeni, jeżeli co najmniej dwa wyniki referencyjne NAAT były dodatnie, i jako niezakażeni, jeżeli co najmniej dwa wyniki referencyjne były ujemne; trzeci (decydujący) wynik referencyjny był wymagany tylko wtedy, gdy dwa pierwsze wyniki referencyjne były niezgodne.



W sumie 5500 próbek zostało przebadanych testem Aptima Combo 2 w Panther System, w tym próbki od 167 osób, których wyniki zostały wykluczone ze względu na odchylenia temperatury. Próbki zostały podzielone między dwa laboratoria zewnętrzne. Ośrodki zostały poinstruowane, aby ponownie przebadać próbki z początkowo nieważnymi, niejednoznacznymi lub błędnymi wynikami. Z 5500 przebadanych próbek, 2 (0,04%) miały początkowo nieważne wyniki, a 30 (0,55%) miało początkowo niejednoznaczne wyniki dla CT lub GC. Obie próbki z początkowo nieważnymi wynikami zostały ponownie przebadane; jedna próbka była ujemna dla CT i GC przy ponownym badaniu, a druga była nieważna przy ponownym badaniu. Z 30 próbek z początkowymi niejednoznacznymi wynikami, 5 nie było badanych ponownie, 14 miało niejednoznaczne wyniki przy ponownym badaniu, 5 miało ujemne wyniki przy ponownym badaniu, 5 miało dodatnie wyniki przy ponownym badaniu i 1 była nieważna przy ponownym badaniu.

Spośród 2591 niewykluczonych osób, u których zbadano co najmniej jeden rodzaj próbki, następujące próbki zostały wyłączone z analiz skuteczności: 6 próbek z gardła zostało wykluczonych z oceny skuteczności CT (4 nie były badane testem Aptima Combo 2, a 2 z nieważnym/nieokreślonym ASIS); 12 próbek z gardła zostało wykluczonych z oceny skuteczności GC (4 z brakiem wyniku dla testu Aptima Combo 2, 3 z ostatecznym niejednoznacznym wynikiem testu Aptima Combo 2 i 5 z nieważnym/nieokreślonym ASIS); 29 próbek z odbytu zostało wykluczonych z oceny działania CT (2 próbki nie zostały pobrane, 1 z nieważnymi wynikami dla testu Aptima Combo 2, 9 nie przebadanych testem Aptima Combo 2, 12 z ostatecznymi niejednoznacznymi wynikami testu Aptima Combo 2 (w tym 2 z nieokreślonym ASIS) i 5 z nieważnym/nieokreślonym ASIS); oraz 22 próbki wymazu z odbytu zostały wyłączone z oceny skuteczności GC (2 próbki nie zostały pobrane, 1 z nieważnymi wynikami dla testu Aptima Combo 2, 9 nie przebadanych testem Aptima Combo 2, 5 z ostatecznymi niejednoznacznymi wynikami testu Aptima Combo 2 oraz 5 z nieważnym/nieokreślonym ASIS).

### Wyniki skuteczności dla *Chlamydia trachomatis*

Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT została oszacowana dla każdego typu próbki i jest przedstawiona w tabelach 6, 7 oraz 8, łącznie z danymi z czterech badań klinicznych. Algorytm statusu zakażenia różnił się w czterech badaniach klinicznych (patrz tabele od 18 do 23 dla algorytmów statusu zakażenia CT). Tabela 6 przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT oraz częstość występowania CT (w zależności od statusu zakażenia) w próbkach moczu mężczyzn i próbkach wymazu z cewki moczowej oraz w próbkach wymazu z pochwy kobiet, wymazu z szyjki macicy i próbek PCyt.

Tabela 7 pokazuje zgodność procentową wyników dodatnich (PPA) i zgodność procentową wyników ujemnych (NPA) testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT na podstawie CCA w próbkach moczu kobiet.

Tabela 8 przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT oraz częstość występowania CT na podstawie ASIS w próbkach wymazu z gardła i odbytu.

Tabela 6: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT w próbkach pobranych od kobiet i mężczyzn

Typ próbki <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
CVS/PVS	1274	104	18	1149	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	1311	112	0	1197	2	8,7	98,2 (93,8-99,5)	100 (99,7-100)	100 (96,9-100)	99,8 (99,4-100)
FS	1254	104	8	1139	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	1799	197	3	1589	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)

CI = przedział ufności, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzny, MU = moczu mężczyzny, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni.

<sup>1</sup> Wyniki wymazów z cewki moczowej mężczyzn, wymazów z pochwy, płynnych próbki Pap w roztworze PreservCyt i wymazów z kanału szyjki macicy pochodzą z badania klinicznego 1. Wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badania klinicznego nr 2, a wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badań klinicznych nr 1 i 2.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

Tabela 7: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT w próbkach moczu kobiet

Typ próbki <sup>1</sup>	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	PPA % (95% CI) <sup>3</sup>	NPA % (95% CI) <sup>3</sup>
FU	2572	174	5	2391	2	98,9 (96,0-99,7)	99,8 (99,5-99,9)

AC2 = test Aptima Combo 2, CCA = złożony algorytm porównawczy, CI = przedział ufności, FU = moczu kobiet, NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych, PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich.

<sup>1</sup> Objawowe i bezobjawowe wyniki próbek moczu kobiet pochodzą z badania klinicznego 3.

<sup>2</sup> Zawiera niejednoznaczne wyniki testów Panther AC2. Niejednoznaczne wyniki testów AC2 są uznawane za nieokreślone; należy pobrać nową próbkę.

<sup>3</sup> CI dla wyniku.

Tabela 8: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT w próbkach wymazu z odbytu i gardła

Typ próbki <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
RS	2562	197	25	2322	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	2585	45	8	2526	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)

CI = przedział ufności, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, cz. wyst. = częstość występowania, RS = wymaz z odbytu, TN = wynik prawdziwie ujemny, TP = wynik prawdziwie dodatni, TS = wymaz z gardła.

<sup>1</sup> Wyniki próbek z wymazu z odbytu i wymazu z gardła pochodzą z badania klinicznego 4.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

<sup>4</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,4% (10/2572). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 89,5% (197/220), 95% CI: 84,8% - 92,9% i swoistość = 98,7% (2322/2352), 95% CI: 98,2% - 99,1).

Tabela 9 Przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT oraz częstość występowania CT (w zależności od statusu zakażenia) w próbkach moczu mężczyzn i próbkach wymazu z cewki moczowej oraz w próbkach wymazu z pochwy kobiet, wymazu z szyjki macicy i próbek PCyt według stanu objawów. Częstość występowania CT była wyższa u mężczyzn i kobiet z objawami, w porównaniu z osobami bez objawów.

Tabela 10 przedstawia PPA i NPA testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT w oparciu o CCA w próbkach moczu kobiet według statusu objawów.

Tabela 11 pokazuje czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 dla CT na podstawie ASIS w próbkach wymazu z gardła i odbytu według statusu objawów. Częstość występowania CT była wyższa u uczestników z objawami, w porównaniu z osobami bez objawów.

Tabela 9: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT według statusu objawów w próbkach pobranych od kobiet i mężczyzn

Typ próbki <sup>1</sup>	Stan objawów	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
CVS/PVS	Sym	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)
	Asym	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	Sym	838	76	0	762	0	9,1	100 (95,2-100)	100 (99,5-100)	100 (95,4-100)	100 (99,5-100)
	Asym	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	Sym	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)
	Asym	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	Sym	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)
	Asym	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	Sym	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)
	Asym	1302	112	2	1183	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)

Asym = bezobjawowy, CI = przedział ufności, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzny, MU = mocz mężczyzny, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, Sym = objawowy, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni.

<sup>1</sup> Wyniki wymazów z cewki moczowej mężczyzn, wymazów z pochwy, płynnych próbki Pap w roztworze PreservCyt i wymazów z kanału szyjki macicy pochodzą z badania klinicznego 1. Wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badania klinicznego nr 2, a wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badań klinicznych nr 1 i 2.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

Tabela 10: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT według statusu objawów w próbkach moczu kobiet

Typ próbki <sup>1</sup>	Stan objawów	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	PPA % (95% CI) <sup>3</sup>	NPA % (95% CI) <sup>3</sup>
FU	Sym	1379	109	2 <sup>4</sup>	1267 <sup>5</sup>	1	99,1 (95,0-99,8)	99,8 (99,4-100)
	Asym	1193	65	3 <sup>6</sup>	1124 <sup>7</sup>	1 <sup>2</sup>	98,5 (91,9-99,7)	99,7 (99,2-99,9)

AC2 = test Aptima Combo 2, Asym = bezobjawowy, CCA = złożony algorytm porównawczy, CI = przedział ufności, FU = mocz kobiet, NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych, PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich, Sym = objawowy.

<sup>1</sup> Objawowe i bezobjawowe wyniki próbek moczu kobiet pochodzą z badania klinicznego 3.

<sup>2</sup> Zawiera niejednoznaczne wyniki testów Panther AC2. Niejednoznaczne wyniki testów AC2 są uznawane za nieokreślone; należy pobrać nową próbkę.

<sup>3</sup> CI dla wyniku.

<sup>4</sup> 2/2 uczestniczki miały dodatnie wyniki próbki CT z pochwy w obu referencyjnych NAAT.

<sup>5</sup> 38/1267 uczestniczek miało co najmniej jeden dodatni wynik badania CT próbki wymazu z pochwy z wynikiem referencyjnym NAAT; jeden lub więcej wyników referencyjnych próbki wymazu z pochwy nie było dostępnych u 11/1267 uczestniczek; 1218/1267 uczestniczek miało ujemne wyniki referencyjne próbki wymazu z pochwy.

<sup>6</sup> 1/3 uczestniczek miało dodatnie wyniki wymazów z pochwy w kierunku CT w obu referencyjnych testach NAAT; 2/3 badanych miały ujemne wyniki referencyjne w próbce wymazu z pochwy.

<sup>7</sup> 20/1124 uczestniczek miało co najmniej jeden dodatni wynik badania CT próbki wymazu z pochwy z wynikiem referencyjnym NAAT; jeden lub więcej wyników referencyjnych próbki wymazu z pochwy nie było dostępnych u 11/1124 uczestniczek; 1093/1124 uczestniczek miało ujemne wyniki referencyjne próbki wymazu z pochwy.

Tabela 11: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT według stanu objawów w próbkach wymazu z odbytu i gardła

Typ próbki <sup>1</sup>	Objaw Stan	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
RS	Sym	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)
	Asym	2372	174	23	2158	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	Sym	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)
	Asym	2279	36	7	2230	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)

CI = przedział ufności, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, RS = wymaz z odbytu, Sym = objawowy, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni, TS = wymaz z gardła.

<sup>1</sup> Wyniki próbek z wymazu z odbytu i wymazu z gardła pochodzą z badania klinicznego 4.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

<sup>4</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,5% (1/191). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 95,8% (23/24), 95% CI: 79,8% - 99,3% i swoistość = 98,2% (164/167), 95% CI: 94,9% - 99,4%.

<sup>5</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,4% (9/2381). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 88,8% (174/196), 95% CI: 83,6% - 92,5% i swoistość = 98,8 (2158/2185), 95% CI: 98,2% - 99,1%.

### Wyniki skuteczności dla *Neisseria gonorrhoeae*

Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC została oszacowana dla każdego typu próbki i jest przedstawiona w tabelach 12, 13 oraz 14, łącznie z danymi z czterech badań klinicznych. Algorytm statusu zakażenia różnił się w czterech badaniach klinicznych (patrz tabele od 24 do 29 dla algorytmów statusu zakażenia GC). Tabela 12 przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC oraz częstość występowania GC (w zależności od statusu zakażenia) w próbkach moczu mężczyzn i próbkach wymazu z cewki moczowej oraz w próbkach wymazu z pochwy kobiet, wymazu z szyjki macicy i próbek PCyt.

Tabela 13 przedstawia PPA i NPA testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC w oparciu o CCA w próbkach moczu kobiet.

Tabela 14 przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC oraz częstość występowania GC na podstawie ASIS w próbkach wymazu z gardła i odbytu.

Tabela 12: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC w próbkach pobranych od kobiet i mężczyzn

Typ próbki <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
CVS/PVS	1258	42	5	1210	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	1293	43	0	1250	0	3,3	100 (91,8-100)	100 (99,7-100)	100 (92,1-100)	100 (99,7-100)
FS	1238	42	2	1194	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	1797	75	5	1716	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)

CI = przedział ufności, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzny, MU = moczu mężczyzny, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni.

<sup>1</sup> Wyniki wymazów z pochwy, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt, wymazów z szyjki macicy i wymazów z cewki moczowej mężczyzn pochodzą z badania klinicznego 1. Wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badania klinicznego nr 2, a wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badań klinicznych nr 1 i 2.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

Tabela 13: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC w próbkach moczu kobiet

Typ próbki <sup>1</sup>	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	PPA % (95% CI) <sup>3</sup>	NPA % (95% CI) <sup>3</sup>
FU	2579	28	0	2550	1	96,6 (82,8-99,4)	100 (99,8-100)

AC2 = test Aptima Combo 2, CCA = złożony algorytm porównawczy, CI = przedział ufności, FU = moczu kobiet, NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych, PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich.

<sup>1</sup> Objawowe i bezobjawowe wyniki próbek moczu kobiet pochodzą z badania klinicznego 3.

<sup>2</sup> Zawiera niejednoznaczne wyniki testów Panther AC2. Niejednoznaczne wyniki testów AC2 są uznawane za nieokreślone; należy pobrać nową próbkę.

<sup>3</sup> CI dla wyniku.

Tabela 14: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC w próbkach wymazu z odbytu i gardła

Typ próbki <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
RS	2569	192	13	2359	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)
TS	2579	195	25	2351	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)

CI = przedział ufności, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, RS = wymaz z odbytu, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni, TS = wymaz z gardła.

<sup>1</sup> Wyniki próbek z wymazu z odbytu i wymazu z gardła pochodzą z badania klinicznego 4.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

<sup>4</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,2% (5/2574). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 96,5% (192/199), 95% CI: 92,9% - 98,3% i swoistość = 99,3% (2359/2375), 95% CI: 98,9% - 99,6%.

<sup>5</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,1% (3/2582). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 96,1% (195/203), 95% CI: 92,4% - 98,0% i swoistość = 98,8% (2351/2379), 95% CI: 98,3% - 99,2%.

Tabela 15 Przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC oraz częstość występowania GC (w zależności od statusu zakażenia) w próbkach moczu mężczyzn i próbkach wymazu z cewki moczowej oraz w próbkach wymazu z pochwy kobiet,

wymazu z szyjki macicy i próbek PCyt według stanu objawów. Częstość występowania GC była wyższa u mężczyzn z objawami, ale podobna u kobiet z objawami i bez objawów.

Tabela 16 przedstawia PPA i NPA testu Aptima Combo 2 do wykrywania CT w oparciu o CCA w próbkach moczu kobiet według statusu objawów.

Tabela 17 przedstawia czułość, swoistość, PPV i NPV testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC oraz częstość występowania GC na podstawie ASIS w próbkach wymazu z gardła i odbytu według stanu objawów. Częstość występowania GC była wyższa u uczestników z objawami, w porównaniu z osobami bez objawów.

**Tabela 15: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC według statusu objawów w próbkach pobranych od kobiet i mężczyzn**

Typ próbki <sup>1</sup>	Stan objawów	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
CVS/PVS	Sym	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)
	Asym	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	Sym	829	27	0	802	0	3,3	100 (87,5-100)	100 (99,5-100)	100 (88,0-100)	100 (99,6-100)
	Asym	464	16	0	448	0	3,4	100 (80,6-100)	100 (99,1-100)	100 (81,3-100)	100 (99,3-100)
FS	Sym	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)
	Asym	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	Sym	236	31	0	205	0	13,1	100 (89,0-100)	100 (98,2-100)	100 (89,5-100)	100 (98,3-100)
	Asym	310	3	0	307	0	1,0	100 (43,9-100)	100 (98,8-100)	100 (44,4-100)	100 (99,3-100)
MU	Sym	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)
	Asym	1300	9	4	1286	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)

Asym = bezobjawowy, CI = przedział ufności, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzny, MU = mocz mężczyzny, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, Sym = objawowy, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni.

<sup>1</sup> Wyniki wymazów z pochwy, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt, wymazów z szyjki macicy i wymazów z cewki moczowej mężczyzn pochodzą z badania klinicznego 1. Wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badania klinicznego nr 2, a wyniki próbek moczu mężczyzn bez objawów pochodzą z badań klinicznych nr 1 i 2.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

**Tabela 16: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC według statusu objawów w próbkach moczu kobiet**

Typ próbki <sup>1</sup>	Stan objawów	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	PPA % (95% CI) <sup>3</sup>	NPA % (95% CI) <sup>3</sup>
FU	Sym	1383	19	0	1363 <sup>4</sup>	1	95,0 (76,4-99,1)	100 (99,7-100)
	Asym	1196	9	0	1187 <sup>5</sup>	0	100 (70,1-100)	100 (99,7-100)

AC2 = test Aptima Combo 2, Asym = bezobjawowy, CCA = złożony algorytm porównawczy, CI = przedział ufności, FU = mocz kobiet, NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych, PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich, Sym = objawowy.

<sup>1</sup> Objawowe i bezobjawowe wyniki próbek moczu kobiet pochodzą z badania klinicznego 3.

<sup>2</sup> Zawiera niejednoznaczne wyniki testów Panther AC2. Niejednoznaczne wyniki testów AC2 są uznawane za nieokreślone; należy pobrać nową próbkę.

<sup>3</sup> CI dla wyniku.

<sup>4</sup> 5/1363 uczestniczek miało co najmniej jeden dodatni wynik badania GC próbki wymazu z pochwy z wynikiem referencyjnym NAAT; jeden lub więcej wyników referencyjnych próbki wymazu z pochwy nie było dostępnych u 11/1363 uczestniczek; 1347/1363 uczestniczek miało ujemne wyniki referencyjne próbki wymazu z pochwy.

<sup>5</sup> 6/1187 uczestniczek miało co najmniej jeden dodatni wynik badania GC próbki wymazu z pochwy z wynikiem referencyjnym NAAT; jeden lub więcej wyników referencyjnych próbki wymazu z pochwy nie było dostępnych u 11/1187 uczestniczek; 1170/1187 uczestniczek bezobjawowych miało ujemne wyniki referencyjne próbki wymazu z pochwy.

Tabela 17: Charakterystyka skuteczności testu Aptima Combo 2 do wykrywania GC według stanu objawów w próbkach wymazu z odbytu i gardła

Typ próbki <sup>1</sup>	Objaw Stan	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	% czułość (95% CI) <sup>2</sup>	% swoistość (95% CI) <sup>2</sup>	% PPV (95% CI) <sup>3</sup>	% NPV (95% CI) <sup>3</sup>
RS	Sym	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)
	Asym	2377	154	13	2205	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	Sym	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)
	Asym	2276	156	23	2089	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)

CI = przedział ufności, FN = fałszywie ujemny, FP = fałszywie dodatni, NPV = ujemna wartość predykcyjna, PPV = dodatnia wartość predykcyjna, Prev = częstość występowania, RS = wymaz z odbytu, Sym = objawowy, TN = prawdziwie ujemny, TP = prawdziwie dodatni, TS = wymaz z gardła.

<sup>1</sup> Wyniki próbek z wymazu z odbytu i wymazu z gardła pochodzą z badania klinicznego 4.

<sup>2</sup> CI dla wyniku.

<sup>3</sup> 95% CI dla wartości PPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników dodatnich, 95% CI dla wartości NPV obliczony na podstawie dokładnego 95% CI dla współczynnika prawdopodobieństwa wyników ujemnych.

<sup>4</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,5% (1/193). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 97,4% (38/39), 95% CI: 86,8% - 99,5% i swoistość = 100% (154/154), 95% CI: 97,6% - 100%.

<sup>5</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,2% (4/2381). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 96,3% (154/160), 95% CI: 92,1% - 98,3% i swoistość = 99,3% (2205/2221), 95% CI: 98,8% - 99,6%.

<sup>6</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,7% (2/305). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 100% (39/39), 95% CI: 91,0% - 100% i swoistość = 98,5% (262/266), 95% CI: 96,2% - 99,4%.

<sup>7</sup> Wykluczono wyniki niejednoznaczne; odsetek wyników niejednoznacznych wynosi 0,04% (1/2277). Jeśli wszystkie niejednoznaczne wyniki zostaną uznane za wyniki niezgodne (np. fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne), czułość = 95,1% (156/164), 95% CI: 90,7% - 97,5% i swoistość = 98,9% (2089/2113), 95% CI: 98,3% - 99,2%.

### Tabele stanu zakażenia *Chlamydia trachomatis*

Częstotliwość wyników badań z referencyjnego NAAT i badanego systemu Panther została podsumowana w tabelach od 18 do 23 dla CT.

Tabela 18: Badanie kliniczne 1. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek z pochwy, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt i próbek z kanału szyjki macicy

Stan zakażenia CT	Wynik testu							Stan objawów	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Zakażony	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Zakażony	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Zakażony	+	+	+	+	+	+	NA	3	0
Zakażony	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Zakażony	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Zakażony	+	+	+	+	NA	+	+	1	1
Zakażony	+	+	+	+	NA	+	NA	2	1
Zakażony	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Zakażony	+	-	+	+	NA	+	NA	0	1
Zakażony	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Zakażony	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Zakażony	+	-	+	-	NA	+	+	0	1
Zakażony	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Zakażony	+	NA	+	NA	-	+	-	0	1
Zakażony <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Zakażony <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Zakażony <sup>1</sup>	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Niezakażony	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Niezakażony	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Niezakażony	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Niezakażony	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Niezakażony	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Niezakażony	-	-	-	+	+	-	NA	0	1
Niezakażony	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Niezakażony	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Niezakażony	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Niezakażony	-	-	-	-	+	-	NA	2	0
Niezakażony	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Niezakażony	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Niezakażony	-	-	-	-	-	-	NA	29	8
Niezakażony	-	-	-	-	-	NA	-	1	0
Niezakażony	-	-	-	-	NA	-	-	17	4
Niezakażony	-	-	-	-	NA	-	NA	8	1
Niezakażony	-	NA	-	-	-	-	-	8	6
Niezakażony	-	NA	-	-	-	-	NA	0	1
Niezakażony	NA	-	-	-	-	-	-	0	1
Niezakażony	NA	-	-	-	-	-	NA	1	0
Niezakażony	NA	-	-	-	NA	-	+	1	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = bezobjawowy, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, FU = mocznik kobiety, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, Sym = objawowy, Tigris = system Tigris DTS.

<sup>1</sup> W przypadku oceny próbek innych niż mocznik, próbki uznano za niezakażone.



Tabela 19: Badanie kliniczne 1. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z cewki moczowej mężczyzn

Stan zakażenia CT	Wynik testu						Stan objawów	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sym	Asym	
	MS	MU	MS	MU	MS			
Zakażony	+	+	+	+	+	50	37	
Zakażony	+	+	+	+	NA	4	1	
Zakażony	+	+	+	-	+	2	0	
Zakażony	+	-	+	+	+	4	2	
Zakażony	+	-	+	-	+	3	2	
Niezakażony	+	+	-	-	-	0	1	
Niezakażony	+	-	-	-	+	0	1	
Niezakażony	+	-	-	-	-	1	1	
Niezakażony	-	-	+	-	-	3	2	
Niezakażony	-	-	-	+	-	1	1	
Niezakażony	-	-	-	-	+	1	2	
Niezakażony	-	-	-	-	-	173	262	
Niezakażony	-	-	-	-	NA	10	9	
Niezakażony	NA	-	-	-	NA	1	2	

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = bezobjawowy, DTS = systemy DTS, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzny, MU = moczu mężczyzny, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, Sym = objawowy, Tigris = system Tigris DTS.

Tabela 20: Badanie kliniczne 1 i Badanie kliniczne 2. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek moczu mężczyzn

Stan zakażenia CT	Wynik testu						Stan objawów		
	AC2 <sup>1</sup>		ACT Tigris		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Badanie kliniczne 1									
Zakażony	+	+	+	+			+		38
Zakażony	+	-	+	+			+		2
Zakażony	+	-	+	-			-		2
Badanie kliniczne 2									
Zakażony	+	+			+	+	+	73	66
Zakażony	+	+			+	+	-	2	1
Zakażony	+	+			+	-	+	0	1
Zakażony	+	+			+	NA	+	0	1
Zakażony	+	+			-	+	+	3	0
Zakażony	+	+			-	+	-	0	1
Zakażony	+	-			+	+	+	4	0
Zakażony	+	-			+	+	-	3	0
Zakażony	+	=			-	+	-	0	1
Zakażony	-	+			+	+	+	5	4
Badanie kliniczne 1									
Niezakażony	+	+	-	-			-		1
Niezakażony	+	-	-	-			-		2
Niezakażony	-	-	+	-			-		2

Tabela 20: Badanie kliniczne 1 i Badanie kliniczne 2. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek moczu mężczyzn (Ciąg dalszy)

Stan zakażenia CT	Wynik testu						Stan objawów		
	AC2 <sup>1</sup>		ACT Tigris		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Niezakażony	-	-	-	+			+		1
Niezakażony	-	-	-	-			-		273
Niezakażony	NA	-	-	-			-		2
Badanie kliniczne 2									
Niezakażony	+	-			-	-	-	1	6
Niezakażony	-	+			-	-	+	0	1
Niezakażony	-	-			+	-	+	1	0
Niezakażony	-	-			+	-	-	0	2
Niezakażony	-	-			-	-	-	388	874
Niezakażony	-	-			-	=	-	0	1
Niezakażony	-	-			-	NA	-	10	18
Niezakażony	-	-			NA	-	-	1	2
Niezakażony	-	NA			-	-	-	2	0
Niezakażony	NA	-			-	-	-	4	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = bezobjawowy, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzn, MU = mocz mężczyzn, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, Sym = objawowy, Tigris = system Tigris DTS.

Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku.

<sup>1</sup> Próbki moczu mężczyzn były badane testem Aptima Combo 2 na systemach DTS w badaniu klinicznym 1 oraz na systemie Tigris DTS w badaniu klinicznym 2.

<sup>2</sup> W badaniu klinicznym 1 próbki moczu mężczyzn były badane testem Aptima CT na systemie Tigris DTS.

<sup>3</sup> W badaniu klinicznym nr 2 próbki moczu mężczyzn były badane dwoma testami CT NAAT dopuszczonymi przez FDA.

Uwaga. Dane od bezobjawowych mężczyzn z badania klinicznego 1 są połączone z danymi z badania klinicznego 2.

Tabela 21: Badanie kliniczne 3. Status komparatora złożonego CT dla oceny skuteczności w próbkach moczu kobiet

Status komparatora złożonego	Wynik testu				Stan objawów	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Dodatni	+	+	NR	+	101	61
Dodatni	+	+	NR	-	1	0
Dodatni	+	+	NR	=	0	1
Dodatni	+	-	+	+	4	4
Dodatni	-	+	+	+	3	0
Dodatni	=	+	+	+	1	0
Ujemny	-	+	-	+	1	0
Ujemny	-	+	-	-	3	1
Ujemny	-	-	NR	+	1	3
Ujemny	-	-	NR	-	1261	1119
Ujemny	-	NA	-	-	1	1
Ujemny	NA	-	-	-	2	3

Asym = bezobjawowy, FU = mocz kobiety, N/A = wynik niedostępny, NR = niewymagany, AC2 Panther = test Aptima Combo 2 na Panther System, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza końcową niejednoznaczność wyniku.

Tabela 22: Badanie kliniczne 4. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z odbytu

Odbyt Stan zakażenia	Wynik testu				Odbyt Stan objawów	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Zakażony	+	+	+	+	0	3
Zakażony	+	+	+	-	0	6
Zakażony	+	+	+	=	0	3
Zakażony	+	+	-	=	0	1
Zakażony	+	+	N/A	+	21	148
Zakażony	+	-	+	+	1	13
Zakażony	+	-	+	-	0	7
Zakażony	+	NR	+	+	0	2
Zakażony	-	+	+	+	1	7
Zakażony	-	+	+	-	1	4
Zakażony	-	+	+	=	0	1
Zakażony	NR	+	+	+	0	1
Niezakażony	+	-	-	+	0	2
Niezakażony	+	-	-	-	1	4
Niezakażony	-	+	-	+	0	1
Niezakażony	-	+	-	-	1	10
Niezakażony	-	-	+	+	2	9
Niezakażony	-	-	+	=	0	2
Niezakażony	-	-	-	+	0	10
Niezakażony	-	-	-	-	0	2
Niezakażony	-	-	-	=	0	2
Niezakażony	-	-	N/A	-	158	2062
Niezakażony	-	NR	-	-	0	47
Niezakażony	NR	-	-	+	0	1
Niezakażony	NR	-	-	-	4	33
Niezakażony	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 w Panther System, Asym = bezobjawowy, N/A = nie dotyczy, NR = wynik niedostępny, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku.

Tabela 23: Badanie kliniczne 4. Status zakażenia CT dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z gardła

Gardło Stan zakażenia	Wynik testu				Stan objawów dla gardła	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Zakażony	+	+	+	+	0	1
Zakażony	+	+	+	-	0	2
Zakażony	+	+	-	-	0	1
Zakażony	+	+	=	-	0	1
Zakażony	+	+	N/A	+	8	31
Zakażony	+	-	+	+	1	4
Zakażony	+	-	+	-	0	1
Zakażony	+	NR	+	-	0	1
Niezakażony	+	-	-	+	0	1
Niezakażony	+	-	-	-	0	3
Niezakażony	-	+	-	+	0	1
Niezakażony	-	+	-	-	0	2
Niezakażony	-	-	+	+	0	1
Niezakażony	-	-	-	+	1	4
Niezakażony	-	-	-	-	1	6
Niezakażony	-	-	N/A	-	295	2202
Niezakażony	-	=	-	-	0	1
Niezakażony	-	NR	-	-	0	6
Niezakażony	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 w Panther System, Asym = bezobjawowy, N/A = nie dotyczy, NR = wynik niedostępny, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku.

Tabele stanu zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*

Częstotliwość wyników badań z referencyjnego NAAT i badanego systemu Panther została podsumowana w tabelach od 24 do 29 dla GC.

Tabela 24: Badanie kliniczne 1. Status zakażenia GC dla oceny skuteczności dla próbek z pochwy, płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt i próbek z kanału szyjki macicy

Stan zakażenia GC	Wynik testu							Stan objawów	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Zakażony	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Zakażony	+	+	+	+	+	+	NA	1	0
Zakażony	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Zakażony	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Zakażony	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Zakażony	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Zakażony	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Niezakażony	+	NA	-	-	-	=	-	0	1
Niezakażony	-	-	NA	NA	+	-	+	0	1
Niezakażony	-	-	NA	NA	+	-	-	3	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	+	-	NA	1	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	-	+	1	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	-	-	736	429
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	-	=	1	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	-	NA	32	9
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	NA	-	1	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	NA	-	-	18	6
Niezakażony	-	-	NA	NA	NA	-	NA	10	3

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = bezobjawowy, CVS = wymaz z pochwy pobrany przez lekarza, FS = wymaz z szyjki macicy kobiety, FU = mocz kobiety, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, PVS = wymaz z pochwy pobrany przez pacjenta, Sym = objawowy, Tigris = system Tigris DTS. Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku w powtórnym badaniu.

Tabela 25: Badanie kliniczne 1. Status zakażenia GC dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z cewki moczowej mężczyzn

Stan zakażenia GC	Wynik testu					Stan objawów	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Zakażony	+	+	+	+	+	30	2
Zakażony	+	+	+	+	NA	0	1
Zakażony	+	-	+	-	+	1	1
Zakażony	NA	+	NA	+	NA	1	0
Niezakażony	-	-	NA	NA	-	205	307
Niezakażony	-	-	NA	NA	NA	14	9

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = bezobjawowy, DTS = systemy DTS, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzn, MU = mocz mężczyzn, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, Sym = objawowy.

Tabela 26: Badanie kliniczne 1 i Badanie kliniczne 2. Status zakażenia GC dla oceny skuteczności dla próbek moczu mężczyzn

Stan zakażenia GC	Wynik testu						Stan objawów		
	AC2 <sup>1</sup>		AGC DTS <sup>2</sup>		NAAT 1 <sup>3</sup>	NAAT 2 <sup>3</sup>	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Badanie kliniczne 1									
Zakażony	+	+	+	+			+		3
Zakażony	+	-	+	-			-		1
Badanie kliniczne 2									
Zakażony	+	+			+	+	+	63	4
Zakażony	+	+			+	NA	+	1	1
Zakażony	-	+			+	-	+	0	1
Zakażony	NA	+			+	+	+	2	0
Badanie kliniczne 1									
Niezakażony	-	-	NA	NA			+		2
Niezakażony	-	-	NA	NA			-		314
Badanie kliniczne 2									
Niezakażony	+	-			-	-	-	2	4
Niezakażony	-	+			-	-	+	0	1
Niezakażony	-	-			+	-	-	6	2
Niezakażony	-	-			-	+	-	1	0
Niezakażony	-	-			-	-	+	1	1
Niezakażony	-	-			-	-	-	407	945
Niezakażony	-	-			-	NA	-	9	19
Niezakażony	-	-			NA	-	-	1	2
Niezakażony	-	NA			-	-	-	2	0
Niezakażony	NA	-			-	-	-	2	0

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = bezobjawowy, DTS = systemy DTS, MS = wymaz z cewki moczowej mężczyzn, MU = mocz mężczyzn, NA = wynik niedostępny, Panther = Panther System, Sym = objawowy.

<sup>1</sup> Próbki moczu mężczyzn były badane testem Aptima Combo 2 na systemach DTS w badaniu klinicznym 1 oraz na systemie Tigris DTS w badaniu klinicznym 2.

<sup>2</sup> W badaniu klinicznym nr 1 próbki wymazu z cewki moczowej mężczyzn i moczu mężczyzn były badane testem Aptima GC na systemach DTS.

<sup>3</sup> W badaniu klinicznym nr 2 próbki moczu mężczyzn były badane dwoma testami GC NAAT dopuszczonymi przez FDA.

Uwaga. Dane od bezobjawowych mężczyzn z badania klinicznego 1 są połączone z danymi z badania klinicznego 2.

Tabela 27: Badanie kliniczne 3. Status komparatora złożonego GC dla oceny skuteczności w próbkach moczu kobiet

Status komparatora złożonego	Wynik testu				Stan objawów	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Dodatni	+	+	NR	+	19	9
Dodatni	=	+	+	=	1	0
Ujemny	-	-	NR	-	1360	1183
Ujemny	-	NA	-	-	1	1
Ujemny	NA	-	-	-	2	3

Asym = bezobjawowy, FU = mocz kobiety, N/A = wynik niedostępny, NR = niewymagany, AC2 Panther = test Aptima Combo 2 na Panther System, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza końcową niejednoznaczność wyniku.

Tabela 28: Badanie kliniczne 4. Status zakażenia GC dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z odbytu

Odbyt Stan zakażenia	Wynik testu				Odbyt Stan objawów	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Zakażony	+	+	+	+	1	0
Zakażony	+	+	+	-	0	1
Zakażony	+	+	+	=	1	0
Zakażony	+	+	-	-	0	2
Zakażony	+	+	-	=	0	1
Zakażony	+	+	N/A	+	34	137
Zakażony	+	-	+	+	2	11
Zakażony	+	-	+	-	0	2
Zakażony	-	+	+	+	1	5
Zakażony	NR	+	+	+	0	1
Niezakażony	+	-	-	-	0	4
Niezakażony	-	+	-	+	0	1
Niezakażony	-	+	-	-	0	5
Niezakażony	-	-	+	+	0	8
Niezakażony	-	-	+	=	0	1
Niezakażony	-	-	-	+	0	4
Niezakażony	-	-	-	-	0	5
Niezakażony	-	-	-	=	0	2
Niezakażony	-	-	N/A	-	148	2109
Niezakażony	-	NR	-	-	1	48
Niezakażony	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 w Panther System, Asym = bezobjawowy, N/A = nie dotyczy, NR = wynik niedostępny, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku.

Tabela 29: Badanie kliniczne 4. Status zakażenia GC dla oceny skuteczności dla próbek wymazu z gardła

Gardło Stan zakażenia	Wynik testu				Stan objawów dla gardła	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Zakażony	+	+	+	+	1	3
Zakażony	+	+	+	-	0	2
Zakażony	+	+	-	-	0	4
Zakażony	+	+	N/A	+	36	135
Zakażony	+	-	+	+	2	14
Zakażony	+	-	+	-	0	2
Zakażony	+	NR	+	+	0	2
Zakażony	-	+	+	+	0	2
Niezakażony	+	-	-	+	0	4
Niezakażony	+	-	-	-	1	15
Niezakażony	+	-	-	=	1	0
Niezakażony	-	+	-	+	0	2
Niezakażony	-	+	-	-	0	4
Niezakażony	-	+	-	=	1	0
Niezakażony	-	-	+	+	2	3
Niezakażony	-	-	+	=	0	1
Niezakażony	-	-	-	+	0	14
Niezakażony	-	-	-	-	1	7
Niezakażony	-	-	N/A	-	260	2049
Niezakażony	-	NR	-	-	0	5
Niezakażony	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 w Panther System, Asym = bezobjawowy, N/A = nie dotyczy, NR = wynik niedostępny, Sym = objawowy.

Symbol równości (=) oznacza niejednoznaczność wyniku.



## Skuteczność kliniczna pobranych od pacjenta wymazów z gardła i odbytu

Wymazy z gardła i odbytu pobrane od pacjentów zostały ocenione w literaturze naukowej i wykazały podobną skuteczność jak próbki z gardła i odbytu pobrane przez lekarzy (1, 14, 15, 18, 29, 38).

## Rozkład RLU dla kontroli Aptima Combo 2

W Tabeli 30 przedstawiono rozkład wartości RLU dla kontroli Aptima Combo 2 ze wszystkich ważnych uruchomień systemu Panther przeprowadzonych podczas badania klinicznego 1, badania klinicznego 2, badania klinicznego 3 i badania klinicznego 4.

Tabela 30: Rozkład RLU dla kontroli Aptima Combo 2

Kontrola	Statystyka	Łączne RLU (x1000)			
		Badanie kliniczne 1	Badanie kliniczne 2	Badanie kliniczne 3	Badanie kliniczne 4
Kontrola dodatnia, CT / Kontrola ujemna, GC	N	66	23	41	96
	Wartość maksymalna	1335	1258	1577	1464
	Mediana	1081,5	1135,0	1091,0	1164,0
	Wartość minimalna	624	910	771	824
	CV%	11,2	7,5	13,5	8,4
Kontrola dodatnia, GC / Kontrola ujemna, CT	N	66	23	41	96
	Wartość maksymalna	1241	1311	1308	1137
	Mediana	1172,0	1174,0	1060,0	983,5
	Wartość minimalna	1063	1082	905	817
	CV%	3,2	4,9	8,9	8,4

## Badanie zgodności paneli klinicznych

W badaniu zgodności paneli klinicznych oceniono równoważność pomiędzy oryginalną i zaktualizowaną wersją testu Aptima Combo 2 przy użyciu 20 przygotowanych paneli klinicznych CT/GC zawierających od 0 do 2500 IFU/ml dzikiego typu CT, od 0 do 500 IFU/ml fińskiego wariantu *Chlamydia trachomatis*. (FI-nvCT), oraz 0 do 125 000 CFU/mL GC w próbkach moczu. Każdy z 20 paneli został przebadany trzykrotnie w dwóch seriach dziennie na trzech aparatach Panther System przez dwóch operatorów przy użyciu trzech partii odczynników w ciągu sześciu dni. Tabela 31 przedstawia zgodność procentową z oczekiwanymi wynikami CT i GC dla dwóch wersji testu Aptima Combo 2.

Tabela 31: Badanie zgodności paneli klinicznych CT/GC przy użyciu testu Aptima Combo 2 w wersji oryginalnej i zaktualizowanej

Stężenie elementu panelu			CT				GC			
CT IFU/mL	FI-nvCT IFU/mL*	GC CFU/mL	Oryginalny AC2 Wynik oczekiwany	Oryginalny AC2% Zgodność	Zaktualizowany AC2 Wynik oczekiwany	Zaktualizowany AC2% zgodność	Oryginalny AC2 Wynik oczekiwany	Oryginalny AC2% Zgodność	Zaktualizowany AC2 Wynik oczekiwany	Zaktualizowany AC2% zgodność
0	0	0	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
0	0	12,5	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0	0	125	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0	0	1250	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0	0	125000	Ujem.	100%	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0,25	0	0	Dod.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
2,5	0	0	Dod.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
25	0	0	Dod.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
2500	0	0	Dod.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
0	0,02	0	Ujem.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
0	0,05	0	Ujem.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
0	0,2	0	Ujem.	98,2%	Dod.	100%	Ujem.	99,1%	Ujem.	100%
0	500	0	Ujem.	100%	Dod.	100%	Ujem.	100%	Ujem.	100%
2,5	0	125	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
25	0	1250	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
2500	0	125	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
2,5	0	125000	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0	500	125	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
0	0,05	125000	Ujem.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%
2500	500	125	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%	Dod.	100%

\*Równoważniki IFU zostały obliczone na podstawie wielkości genomu i szacowanego stosunku DNA:RNA/komórkę każdego mikroorganizmu.

## Skuteczność analityczna

### Badanie czułości analitycznej

#### Próbki z układu moczowo-płciowego

Czułość analityczna (granica wykrywalności) *Chlamydia trachomatis* została określona poprzez badanie rozcieńczeń mikroorganizmów CT w teście Aptima Combo 2. Czułość analityczna testu wynosi 1 IFU/test (7,25 IFU/płytkę, 9,75 IFU/mL płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt, 5,0 IFU/mL moczu). Jednakże rozcieńczenia mniejsze niż 1 IFU/próbkę dały wynik dodatni w teście Aptima Combo 2 dla następujących 12 serotypów: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a i L3 (≥95% wyników pozytywnych zaobserwowano w próbkach zawierających stężenie CT 1,89 IFU/mL).

Czułość analityczna FI-nvCT została określona poprzez badanie rozcieńczeń transkryptu *in vitro* w ujemnych próbkach moczu, ujemnych próbkach ThinPrep oraz symulowanych próbkach z matrycy wymazów. W Panther System przetestowano 30 replikatów każdego rozcieńczenia z każdą z trzech serii odczynników uaktualnionego testu Aptima Combo 2, co daje w sumie 90 replikatów dla każdego typu próbki. Czułość analityczna została określona na mniej niż jedna IFU na test w próbkach moczu, ThinPrep i symulowanej matrycy wymazów. Zdolność wykrywania uaktualnionej wersji testu Aptima Combo 2 została potwierdzona dla wielu wariantów CT.

Czułość analityczna (granica wykrywalności) *Neisseria gonorrhoeae* została określona poprzez badanie rozcieńczeń mikroorganizmów GC w teście Aptima Combo 2. Czułość analityczna dla testu wynosi 50 komórek/test (362 komórki/wymaz, 488 komórek/mL płynnej próbki Pap w roztworze PreservCyt, 250 komórek/mL moczu). Jednak rozcieńczenia poniżej 50 komórek/próbkę dały dodatni wynik w teście Aptima Combo 2 dla 30 różnych szczepów GC (≥95% dodatnich wyników zaobserwowano w próbkach zawierających stężenie GC 0,36 komórek/mL).

#### Próbki z obszarów pozagenitalnych

Dla wymazów z gardła i odbytnicy określono 95% granicę wykrywalności w przypadku wymazów pozagenitalnych przy użyciu testu Aptima Combo 2. Do puli tych wymazów wprowadzono dwa serotypy CT (E i G) oraz dwa kliniczne izolaty GC. Panele były testowane na dwóch aparatach Panther System przy użyciu jednej partii odczynników w replikatach po co najmniej 20 sztuk w ciągu ośmiu dni.

95% granica wykrywalności dla wymazów z gardła i odbytu wynosiła 0,007 IFU/mL dla CT. 95% granica wykrywalności dla wymazów z gardła i odbytu wynosiła 0,10 CFU/mL dla GC.

### Badanie swoistości analitycznej

W dwóch badaniach przy użyciu testu Aptima Combo 2 oceniono łącznie 198 mikroorganizmów. Wstępne badania obejmowały 154 izolaty z hodowli, w których znajdowało się 86 mikroorganizmów, które można wyizolować z dróg moczowo-płciowych oraz 68 dodatkowych, reprezentujących przekrój filogenetyczny mikroorganizmów. Dodatkowe badanie próbek pozagenitalnych obejmowało 44 mikroorganizmy, które mogą znajdować się w próbkach pozagenitalnych. Wśród badanych mikroorganizmów znalazły się bakterie, grzyby, drożdże, pasożyty i wirusy.

Swoistość analityczna uaktualnionej wersji testu Aptima Combo 2 została oceniona przy użyciu podzbioru mikroorganizmów wymienionych w Tabeli 32 i Tabeli 33. Testowane 86 mikroorganizmów składało się głównie ze szczepów wirusów, bakterii i drożdży. Nie stwierdzono, aby którykolwiek z badanych mikroorganizmów miał wpływ na skuteczność lub swoistość analityczną uaktualnionej wersji testu Aptima Combo 2.

### Próbki z układu moczowo-płciowego

To analityczne badanie swoistości zostało przeprowadzone na systemach DTS™. Łącznie, przy użyciu testu Aptima Combo 2, oceniono 154 izolaty z hodowli. Wśród tych izolatów znalazło się 86 mikroorganizmów, które mogą być izolowane z dróg moczowo-płciowych, oraz 68 dodatkowych, reprezentujących przekrój filogenetyczny mikroorganizmów. Wśród badanych mikroorganizmów znalazły się bakterie, grzyby, drożdże, pasożyty i wirusy. Wszystkie mikroorganizmy z wyjątkiem *C. psittaci*, *C. pneumoniae* i wirusów były badane w stężeniu  $1,0 \times 10^6$  komórek/test w STM. Mikroorganizmy z rodzaju *Chlamydia* i *Neisseria* badano na podłożu z roztworem PreservCyt. *C. psittaci* i *C. pneumoniae* badano w stężeniu  $1,0 \times 10^5$  IFU/test. Wirusy badano w następujący sposób: (a) wirus opryszczki pospolitej typu I i II:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (b) wirus brodawczaka ludzkiego typu 16:  $2,9 \times 10^6$  kopii DNA/test oraz (c) cytomegalowirus:  $4,8 \times 10^5$  zainfekowanych komórek hodowli/test. Tylko próbki CT i GC dały dodatnie wyniki w teście Aptima Combo 2. Wykaz badanych mikroorganizmów znajduje się w Tabeli 32.

Tabela 32: Swoistość analityczna

Mikroorganizm	Mikroorganizm	Mikroorganizm
<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 Iwoffii</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>	Wirus opryszczki pospolitej I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Wirus opryszczki pospolitej II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Wirus brodawczaka ludzkiego 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevi</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 jensonii</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>	Serogrupa A <i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalowirus	Serogrupa B <i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

„(n)” oznacza liczbę badanych szczepów.

Wszystkie badane mikroorganizmy dały wynik ujemny w teście Aptima Combo 2 w oparciu o typ profilu kinetycznego i RLU.

Tabela 32: Swoistość analityczna (Ciąg dalszy)

Mikroorganizm	Mikroorganizm	Mikroorganizm
<i>Deinococcus radiodurans</i>	Serogrupa C <i>N. meningitidis</i> (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derris gummosa</i>	Serogrupa D <i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	Serogrupa Y <i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Serogrupa W135 <i>N. meningitidis</i>	<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)” oznacza liczbę badanych szczepów.

Wszystkie badane mikroorganizmy dały wynik ujemny w teście Aptima Combo 2 w oparciu o typ profilu kinetycznego i RLU.

### Próbki z obszarów pozagenitalnych

Przy pomocy testu Aptima Combo 2 w Panther System oceniono łącznie 44 mikroorganizmy, które mogą występować w próbkach pozagenitalnych. Wśród badanych mikroorganizmów znalazły się bakterie, pasożyty i wirusy. Tylko próbki CT i GC dały dodatnie wyniki w teście Aptima Combo 2. Wykaz badanych mikroorganizmów znajduje się w Tabeli 33.

Tabela 33: Mikroorganizmy powodujące reaktywność krzyżową w próbkach pobranych z gardła i odbytu

Mikroorganizm	Mikroorganizm	Mikroorganizm
Adenowirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumowirus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterowirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Wirus Epsteina-Barr	Norowirus
<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>	Syncytialny wirus oddechowy
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rinowirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	Wirus zapalenia wątroby typu B	<i>Shigella flexneri</i>
Koronawirus	Wirus zapalenia wątroby typu C	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Wirus grypy typu A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Wirus grypy typu B	Grupa <i>Streptococcus anginosus</i>
Koksakiwirus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Wirus Echo	<i>Legionella micdadei</i>	

### Substancje zakłócające

#### Próbki z układu moczowo-płciowego

Skuteczność testu Aptima Combo 2 w obecności potencjalnie zakłócających substancji została przetestowana na systemach DTS™, z uwzględnieniem następujących substancji zakłócających, indywidualnie wprowadzonych do wymazów i płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt: 10% krwi, żel antykoncepcyjny, żel plemnikobójczy, środek nawilżający, środek znieczulający na hemoroidy, olejek do ciała, puder, krem przeciwgrzybiczy, lubrykanty dopochwowe, spray dla kobiet i leukocyty (1,0 x 10<sup>6</sup> komórek/mL). Wszystkie badano pod kątem potencjalnej interferencji testu w nieobecności i obecności CT i GC przy szacowanym odpowiedniku rRNA 1,0 CT IFU/test (5 fg/test) i 50 komórek GC/test (250 fg/test). Odpowiedniki rRNA zostały obliczone na podstawie wielkości genomu i szacunkowego stosunku DNA:RNA/komórkę każdego mikroorganizmu.

W Panther System oceniano również interferencję krwi i wyniki tych badań wskazują, że krew nie zakłóca skuteczności testów Aptima Combo 2.

### **Próbki z obszarów pozagenitalnych**

Następujące substancje zakłócające, zostały indywidualnie wprowadzone do STM i przebadane na Panther System: lek na opryszczkę, pomadka do ust, krem na hemoroidy, ludzki kał, środek na kaszel, pasta do zębów, płyn do płukania ust, czopek przeczyszczający, lek przeciwbiegunkowy i środek zobojętniający. Wszystkie badano pod kątem potencjalnej interferencji testu w nieobecności i obecności CT i GC nieznacznie powyżej granicy wykrywalności.

W wyżej wymienionych dwóch badaniach nie stwierdzono interferencji spowodowanych przez żadną z badanych substancji. W teście Aptima Combo 2 nie zaobserwowano inhibitorów amplifikacji.

### **Badanie precyzji wewnątrzlaboratoryjnej**

Precyzja testu Aptima Combo 2 została oceniona w firmie Hologic przy użyciu systemu Panther. Testy przeprowadzono przy użyciu trzech systemów Panther i trzech partii odczynników do testów. Testy trwały 24 dni.

Elementy panelu powtarzalności zostały stworzone na podstawie ujemnych płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt, moczu i STM. Elementy panelu dodatniego zostały stworzone poprzez dodawanie organizmów CT i/lub GC do docelowych stężeń przedstawionych w Tabeli 34.

Dla każdego elementu panelu Tabela 34 przedstawia średnią RLU, między instrumentami, między partiami, między seriami, wewnątrz serii i ogólną zmienność jako SD i procent CV. Pokazano również procentową zgodność z oczekiwanymi wynikami.

Tabela 34: Wewnątrzlaboratoryjne dane dotyczące precyzji

Matryca	Stężenie docelowe		Zgodne/N	Agrmt (%)	Średnia RLU (x1000)	Między aparatami		Między partiami		Między seriami		W obrębie serii		Razem	
	CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
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	1226	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	1249	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	1268	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	1081	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	1266	29,8	2,4	0,0	0,0	8,9	0,7	27,6	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96/96	100	1309	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	2456	86,6	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	53,0	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96/96	100	2509	73,1	2,9	0,0	0,0	19,8	0,8	46,8	1,9	89,0	3,5
	1000	2500	96/96	100	2496	31,7	1,3	6,1	0,2	0,0	0,0	193,7	7,8	196,3	7,9
Mocz	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	1129	56,0	5	89,6	7,9	8,6	0,8	74,2	6,6	129,4	11,5
	25	0	96/96	100	1246	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	1016	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	1209	49,3	4,1	23,5	1,9	1,7	0,1	40,3	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96/96	100	1252	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	2290	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	1113	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	1194	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	1222	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	1189	40,1	3,4	4,5	0,4	10,9	0,9	21,4	1,8	47,0	4,0
	0	1250	95/95	100	1239	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	2333	99,7	4,3	35,3	1,5	12,6	0,5	48,9	2,1	117,2	5,0

Zgodn. = zgodność, CFU = jednostka tworząca kolonię, CV = współczynnik zmienności, IFU = jednostka tworząca inkluzję, N = liczba próbek, PCyt = płynna próbka Pap w roztworze PreservCyt, RLU = względna jednostka światła, SD = odchylenie standardowe, STM = podłoże do transportu próbek.

Uwaga: Zmienność w przypadku niektórych czynników może być liczbowo ujemna, co może mieć miejsce jeśli zmienność w wyniku tych czynników jest bardzo niska. W takim przypadku zmienność mierzona za pomocą odchylenia standardowego i %CV jest ustawiona na 0.

## Badania powtarzalności

Powtarzalność testu Aptima Combo 2 na Panther System została oceniona w dwóch różnych badaniach przy użyciu elementów panelu utworzonych z podłoża do transportu próbek (STM) w badaniu powtarzalności 1 oraz przy użyciu elementów panelu utworzonych z próbek klinicznych moczu w badaniu powtarzalności 2.

### Badanie powtarzalności 1

Powtarzalność testu Aptima Combo 2 została oceniona za pomocą elementów panelu stworzonych przy użyciu STM w trzech zewnętrznych laboratoriach amerykańskich przy użyciu systemu Panther. Testy przeprowadzono z zastosowaniem jednej serii odczynników analitycznych oraz

łącznie sześciu operatorów (po dwóch w każdym ośrodku). W każdej placówce testy trwały co najmniej 10 dni. Ujemny element panelu składał się z STM, a dodatnie elementy panelu zostały stworzone przez dodanie STM z lizatu z mikroorganizmów CT i/lub GC, aby uzyskać elementy panelu o oczekiwanych docelowych stężeniach. Tabela 35 pokazuje stężenia CT i GC dla każdego elementu panelu oraz średnią, odchylenie standardowe (SD) i współczynnik zmienności (CV) danych RLU dla każdego elementu panelu między ośrodkami, między operatorami, między dniami, między seriami, wewnątrz serii i ogólnie. Pokazano również procentową zgodność z oczekiwanymi wynikami. Do analiz włączono tylko te próbki, dla których uzyskano ważne wyniki.

Tabela 35: Dane z badania powtarzalności 1

Stężenie docelowe		Zgodne/N	Agrmt (%)	Średnie RLU (x1000)	Pomiędzy ośrodkami		Pomiędzy operatorami		Pomiędzy dniami		Pomiędzy seriami		W ramach serii		Razem	
CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	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	1207	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	1272	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	1292	43,7	3,4	14,9	1,2	7,7	0,6	35,1	2,7	36,3	2,8	68,8	5,3
1000	0	180/180	100	1294	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	1251	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	1295	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	1250	180/180	100	1309	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	2500	179/179	100	1305	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	2513	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	2500	180/180	100	2515	123,5	4,9	6,5	0,3	33,8	1,3	39,3	1,6	59,4	2,4	146,6	5,8
1000	125	179/179	100	2524	117,4	4,6	35,2	1,4	52,1	2,1	28,9	1,1	54,7	2,2	146,8	5,8
1000	2500	180/180	100	2525	118,2	4,7	21,6	0,9	38,7	1,5	54,8	2,2	48,5	1,9	145,9	5,8

Zgodn. = zgodność, CFU = jednostka tworząca kolonię, CV = współczynnik zmienności, IFU = jednostka tworząca inkluzję, RLU = względna jednostka światła, SD = odchylenie standardowe.

Uwaga. Zmienność w przypadku niektórych czynników może być liczbowo ujemna, co może mieć miejsce jeśli zmienność w wyniku tych czynników jest bardzo niska. W takim przypadku zmienność mierzona za pomocą odchylenia standardowego i %CV jest ustawiona na 0.

## Badanie powtarzalności 2

Powtarzalność testu Aptima Combo 2 została oceniona z udziałem elementów panelu stworzonego na podstawie klinicznych próbek moczu w dwóch zewnętrznych laboratoriach amerykańskich oraz w zakładzie przy użyciu systemu Panther. Testy przeprowadzono z zastosowaniem jednej serii odczynników analitycznych oraz łącznie sześciu operatorów (po dwóch w każdym ośrodku). W każdej placówce testy trwały co najmniej 10 dni. Ujemny element panelu składał się z ujemnej próbki moczu, a dodatnie elementy panelu zostały stworzone przez dodanie ujemnej próbki moczu z lizatem z mikroorganizmów CT i/lub GC, aby uzyskać elementy panelu o oczekiwanych docelowych stężeniach. Tabela 36 pokazuje stężenia CT i GC dla każdego elementu panelu oraz średnią, SD i CV danych RLU dla każdego elementu panelu



między ośrodkami, między operatorami, między dniami, między seriami, wewnątrz serii i ogólnie. Pokazano również procentową zgodność z oczekiwanymi wynikami. Do analiz włączono tylko te próbki, dla których uzyskano ważne wyniki.

Tabela 36: Dane z badania powtarzalności 2

Stężenie docelowe		Zgodne/N	Agrmt (%)	Średnia RLU (x1000)	Między ośrodkami		Między operatorami		Między dniami		Między seriami		W obrębie serii		Razem	
CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	178/180	98,9	6	1,2	19,0	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	1202	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	1185	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	1265	97,4	7,7	18,9	1,5	0,0	0,0	62,4	4,9	35,1	2,8	122,4	9,7
1000	0	180/180	100	1278	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	1142	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	1224	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	1250	180/180	100	1263	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	2500	180/180	100	1309	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	2468	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	2500	180/180	100	2453	76,2	3,1	30,9	1,3	0,0	0,0	62,5	2,5	51,6	2,1	115,4	4,7
1000	125	179/179	100	2504	74,0	3,0	38,5	1,5	0,0	0,0	59,1	2,4	39,1	1,6	109,4	4,4
1000	2500	180/180	100	2357	79,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	74,2	3,1	55,2	2,3	121,7	5,2

Zgodn. = zgodność, CFU = jednostka tworząca kolonię, CV = współczynnik zmienności, IFU = jednostka tworząca inkluzję, RLU = względna jednostka światła, SD = odchylenie standardowe.

Uwaga. Zmienność w przypadku niektórych czynników może być liczbowo ujemna, co może mieć miejsce jeśli zmienność w wyniku tych czynników jest bardzo niska. W takim przypadku zmienność mierzona za pomocą odchylenia standardowego i %CV jest ustawiona na 0.

## Badanie przenoszenia dla Panther System

Przeprowadzono dwa badania w celu oceny przenoszenia w Panther System. W pierwszym badaniu oceniono przenoszenie w wielu przebiegach na trzech systemach Panther z około 20% próbek GC o wysokim mianie, rozproszonymi pomiędzy próbkami ujemnymi. Serie zawierały skupiska wysoko dodatnich próbek ze skupiskami próbek ujemnych, jak również pojedyncze wysoko dodatnie próbki rozproszone w obrębie serii. Próbkami o wysokim mianie zostały wykonane przy użyciu rRNA GC, wprowadzonego do STM, aby uzyskać końcowe stężenie równoważne  $2,5 \times 10^5$  CFU/mL. Na każdym z trzech systemów Panther wykonano po pięć serii. Przeniesienie zostało obliczone na podstawie 2938 ważnych wyników ujemnych. Ogólny wskaźnik przenoszenia w tym badaniu wyniósł 0% przy 95% przedziale ufności wynoszącym 0-0,1%.

Drugie badanie przeniesienia zostało przeprowadzone na jednym Panther System z próbkami dodatnimi GC o wysokim mianie (rRNA GC wprowadzone do STM w ilości  $2,5 \times 10^5$  CFU/mL), przetwarzanymi na przemian z próbkami ujemnymi w formacie szachownicy. Wykonano pięć serii szachownicy. Ogólny wskaźnik przeniesienia z tego badania wyniósł 0,74% (1/135 próbek ujemnych).

## Badanie zgodności próbek klinicznych

Zgodność próbek klinicznych pomiędzy oryginalną i zaktualizowaną wersją testu Aptima Combo 2 została oceniona na podstawie próbek wymazów pobranych od pacjentów poddawanych badaniom przesiewowym w kierunku CT i/lub GC. Pojedynczy replikat każdej próbki został przebadany przy użyciu zarówno oryginalnej, jak i zaktualizowanej wersji testu Aptima Combo 2 w aparacie Panther System. Tabela 37 i Tabela 38 pokazują procentową zgodność wyników dodatnich, ujemnych i ogólną w kierunku CT i GC dla 325 ocenianych próbek.

Tabela 37: Badanie zgodności dla próbek klinicznych Chlamydia trachomatis

Oryginalna wersja testu AC2			
		CT dodatni	CT ujemny
Zaktualizowana wersja testu AC2	CT dodatni	49	3
	CT ujemny	0	273

Zgodność procentowa wyników dodatnich (95% C.I.): 100% (92,7% - 100%)  
 Zgodność procentowa wyników ujemnych (95% C.I.): 98,9% (96,9% - 99,6%)  
 Ogólna zgodność procentowa (95% C.I.): 99,1% (97,3% - 99,7%)

Tabela 38: Badanie zgodności dla próbek klinicznych Neisseria gonorrhoeae

Oryginalna wersja testu AC2			
		GC dodatni	GC ujemny
Zaktualizowana wersja testu AC2	GC dodatni	47	1
	GC ujemny	0	275

Zgodność procentowa wyników dodatnich (95% C.I.): 100% (92,4% - 100%)  
 Zgodność procentowa wyników ujemnych (95% C.I.): 99,6% (98,0% - 99,9%)  
 Ogólna zgodność procentowa (95% C.I.): 99,7% (98,3% - 99,9%)

Dwie próbki z niejednoznacznymi wynikami GC zostały wyłączone z tej analizy.

## Badania stabilności próbek

Następująca stabilność próbki została oceniona przy użyciu systemów DTS i/lub systemu Tigris™ DTS.

### A. Próbki wymazów z kanału szyjki macicy

Dane wspierające zalecane warunki transportu i przechowywania próbek wymazów z kanału szyjki macicy zostały wygenerowane na podstawie zbioru ujemnych próbek wymazów. Do pięciu próbek dodano CT i GC w końcowych stężeniach, odpowiednio, 10 IFU i 100 CFU na reakcję. Próbki z domieszką przechowywano w temperaturze 4°C i 30°C. Próbki badano w dwóch egzemplarzach w dniach 0, 20, 35, 60 i 90. Wszystkie warunki badania były dodatnie zarówno dla CT, jak i GC we wszystkich czasach i temperaturach.

### B. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt

Dane potwierdzające zalecane warunki transportu i przechowywania płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt zostały wygenerowane na podstawie zbioru ujemnych płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt. Do czterech próbek dodano CT i GC w końcowych stężeniach, odpowiednio, 10 IFU i 100 CFU na reakcję. Płynne próbki Pap w roztworze PreservCyt umieszczano w temperaturze 30°C na 7 dni, po czym do próbki do przenoszenia próbek Aptima dodano 1,0 mL próbki. Próbki z domieszką przechowywano w temperaturze 4°C, 10°C i 30°C. Próbki przechowywane w temperaturze 4°C i 10°C zbadano w dwóch egzemplarzach w dniach 0, 6, 13, 26, 30 i 36. Próbki przechowywane w temperaturze 30°C zbadano w dwóch egzemplarzach w dniach 0, 5, 8, 14 i 17. Wszystkie warunki badania były dodatnie zarówno dla CT, jak i GC we wszystkich czasach i temperaturach.

### C. Próbki wymazów z pochwy

Dane wspierające zalecane warunki transportu i przechowywania próbek wymazów z pochwy zostały wygenerowane na podstawie zbioru ujemnych próbek wymazów. Do piętnastu pul próbek wymazów z pochwy dodano CT i GC w końcowych stężeniach, odpowiednio, 1,0 IFU i 50 CFU na reakcję. Próbki z domieszką przechowywano w temperaturze 4°C i 30°C. Próbki

badano przy użyciu jednej porcji w dniach 0, 20, 36, 73 i 114. Wszystkie warunki badania były dodatnie zarówno dla CT, jak i GC we wszystkich czasach i temperaturach.

#### D. Próbki moczu

Dane potwierdzające zalecane warunki transportu i przechowywania próbek moczu zostały wygenerowane na podstawie dziesięciu ujemnych próbek moczu kobiet i dziesięciu ujemnych próbek moczu mężczyzn. Do próbek moczu dodano CT i GC w końcowych stężeniach, odpowiednio, 10 IFU i 100 CFU na reakcję. Dwa zestawy próbek moczu z domieszką przechowywano w temperaturach 4°C i 30°C przez 24 godziny przed przeniesieniem ich na podłoże transportowe do próbek moczu (UTM). Dwa zestawy próbek UTM były następnie przechowywane w temperaturze 4°C i 30°C i zostały zbadane w trzech egzemplarzach w dniach 1, 5, 20 i 35. Wszystkie próbki spełniały wstępnie ustalone kryteria akceptacji zarówno dla CT, jak i GC w 35 dniu.

#### E. Dodatkowe badanie stabilności próbki zamrożonej (w temperaturze -20°C)

Zalecane warunki przechowywania w stanie zamrożonym dla wymazu z szyjki macicy, wymazu z cewki moczowej, wymazu z pochwy, moczu kobiet, moczu mężczyzn oraz płynnych próbek Pap w roztworze PreservCyt na nośniku transportowym wynoszą od -20°C do -70°C, aby umożliwić badanie do 12 miesięcy od pobrania. Dane pomocnicze dla każdego typu próbki zostały wygenerowane na podstawie 90 próbek ujemnych. Spośród nich do 30 próbek dodano CT i GC w ilości odpowiednio 1,0 IFU i 50 CFU na reakcję; do 30 próbek dodano CT i GC w ilości odpowiednio 0,1 IFU i 5 CFU na reakcję; a do 30 próbek nie dodano. Próbki w podłożu transportowym były przechowywane w stanie zamrożonym w ciągu 7 dni od pobrania i badane w dniach 200 i 400. Wszystkie próbki spełniły kryteria akceptacji wynoszące 95% zgodności z oczekiwanymi wynikami.

#### F. Badanie stabilności próbek pozagenitalnych

Dane wspierające zalecane warunki przechowywania próbek wymazów pozagenitalnych zostały wygenerowane na podstawie zbioru ujemnych próbek wymazów. Do puli próbek z gardła i odbytnicy wprowadzono CT i GC w stężeniach nieznacznie przekraczających granicę wykrywalności dla każdego rodzaju próbki wymazu. Próbki z domieszką przechowywano w temperaturze -70°C, -20°C, 4°C i 30°C. Próbki badano w dniach 0, 8, 15, 23, 36 i 60. Wszystkie warunki badania były w co najmniej 95% dodatnie, zarówno dla CT, jak i GC we wszystkich czasach i temperaturach.

## Bibliografia

1. **Alexander, S., i inni** 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.* Lis 84(6):488-92.
2. **Beem, M. O. i 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 i 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. i 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.** Sporządzone przez 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 Rpts* 2. 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. Ostatnio przeglądane 13 kwietnia 2021 r. Dostęp uzyskany 6 maja 2021 r. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano i 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 i 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 i 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 i 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., i inni.** 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.* Lis 38(11):1036-1039.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang i 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 oraz 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., i inni.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int J STD AIDS.* Sierpień.
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 i 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., i inni.** 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 i 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 i E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
23. **Hook, E. W., III i H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. str. 458. *In* K. Holmes *i in.* (wyd.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
24. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh i 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., i inni.** The 'Finnish new variant of Chlamydia trachomatis' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, czerwiec do sierpnia 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 i 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 i 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. i 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., i inni.** 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. Lipiec 47(6): 1657-62.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., i inni.** 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 i L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, J. Clin. Microbiol. 35:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava in.** 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., i inni.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, Anglia, czerwiec do sierpnia 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), str. 856-862. w E. H. Lennette, i in. (wyd.), Manual of Clinical Microbiology, wyd. 4. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J. i 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 i K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 123:753-757.
38. **Sexton, M.E., i inni.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? J Fam Pract. Luty 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz i 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 i 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 i 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 i 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 i 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 i Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. Curr Opin Infect Dis. Lut 2011;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., i inni.** List do wydawcy: *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., i inni.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Szwecja, maj 2019. Euro Surveill. 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
47. **Urząd ds. Żywności i Leków w USA.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

## Informacje kontaktowe i historia wersji



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

Adres e-mail i numer telefonu działu pomocy technicznej i obsługi klienta właściwe dla danego kraju można znaleźć na stronie [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Poważne zdarzenia, które miały miejsce w związku z wyrobem w Unii Europejskiej należy zgłaszać do producenta oraz właściwego urzędu państwa członkowskiego, w którym ma siedzibę użytkownik/mieszka pacjent.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris i powiązane logo są znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Hologic i/lub spółek zależnych w Stanach Zjednoczonych i/lub innych państwach.

Wszystkie inne znaki towarowe, które mogą się pojawić w tej ulotce załączonej do opakowania, należą do ich odpowiednich właścicieli.

Opisywany produkt może być objęty co najmniej jednym patentem USA, przedstawionym na stronie [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2001-2023 Hologic, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone.

AW-27745-3401 wer. 001  
2023-09

Historia wersji	Data	Opis
AW-27745 wer. 001	Wrzesień 2023 r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utworzenie nowej instrukcji obsługi testu Aptima Combo 2 AW-27745 wer. 001 w celu zapewnienia zgodności z przepisami IVDR i zastąpienia AW-19693.</li> <li>• Zaktualizowano przeznaczenie poprzez usunięcie odniesienia do stosowania w systemie Tigris DTS.</li> <li>• Dodano podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej.</li> <li>• Zaktualizowano informacje o zagrożeniach zgodnie z wymogami UE.</li> <li>• Zaktualizowano sekcje Ostrzeżenia i środki ostrożności, Pobieranie i przechowywanie próbek, Materiały wymagane, ale dostępne osobno, Panther System, Interpretacja testu – wyniki QC/Pacjenta, Ograniczenia, Skuteczność kliniczna, Skuteczność analityczna i Bibliografia.</li> <li>• Zaktualizowano informacje kontaktowe, w tym: przedstawiciela WE, znak CE, informacje o przedstawicielu w Australii i pomocy technicznej.</li> <li>• Wprowadzono różne zmiany w stylu i formatowaniu.</li> </ul>