

## Testul Aptima Combo 2™ (Sistemul Panther™)

Instrucțiuni de utilizare  
Pentru diagnosticarea *in vitro*  
Doar pentru export din S.U.A

<b>Informații generale</b> .....	<b>2</b>
Utilizarea preconizată .....	2
Rezumatul și explicația testării .....	2
Principiile procedurii .....	3
Rezumat al siguranței și performanțelor .....	4
Avertismente și precauții .....	4
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor .....	7
Recoltarea și depozitarea eșantioanelor .....	8
<b>Sistem Panther</b> .....	<b>10</b>
Reactivi și materiale furnizate .....	10
Materiale necesare, dar disponibile separat .....	11
Materiale opționale .....	12
Procedura de testare cu sistemul Panther .....	13
Note procedurale .....	16
<b>Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient</b> .....	<b>17</b>
<b>Limitări</b> .....	<b>19</b>
<b>Valori preconizate</b> .....	<b>21</b>
Prevalență .....	21
Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice .....	24
<b>Performanța clinică</b> .....	<b>27</b>
Studiul clinic 1. Studiu clinic privind eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, eșantionul tip tampon prelevat endocervical feminin și eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină .....	27
Studiul clinic 2. Studiu clinic privind eșantionul de urină masculin .....	28
Studiul clinic 3. Studiu clinic privind eșantionul de urină .....	29
Studiul clinic 4. Studiu clinic privind eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal .....	30
Performanța clinică pe eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal de către pacient .....	48
Distribuția RLU a controalelor Aptima Combo 2 .....	48
<b>Performanța analitică</b> .....	<b>50</b>
Studiu privind sensibilitatea analitică .....	50
Studiul privind specificitatea analitică .....	50
Substanțe cu potențial de interferență .....	53
În cadrul studiului privind precizia de laborator .....	53
Studii privind reproductibilitatea .....	54
Studii privind transferul pentru sistemul Panther .....	56
Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane .....	56
Studii privind stabilitatea eșantioanelor .....	57
<b>Bibliografie</b> .....	<b>59</b>
<b>Date de contact și istoricul versiunilor</b> .....	<b>61</b>

## Informații generale

### Utilizarea preconizată

Aptima Combo 2™ este un test cu marker de acid nucleic cu amplificare a țintei care utilizează captura analitului pentru detecția calitativă *in vitro* și diferențierea ARN-ului ribozomal (ARNr) prezent în *Chlamydia trachomatis* (CT) și/sau *Neisseria gonorrhoeae* (GC) pentru a ajuta la diagnosticarea infecției cu Chlamydia și/sau gonococică utilizând sistemul Panther™ conform specificațiilor.

Pe sistemul Panther, testul poate fi utilizat pentru testarea următoarelor tipuri de eșantioane prelevate de la pacienți simptomatici și asimptomatici: eșantioane prelevate de clinician endocervical, eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt™, eșantioane tip tampon prelevate vaginal, din gât, rect și din uretra masculină; eșantioane tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect<sup>1</sup>, precum și eșantioane de urină de la femei și bărbați, prelevate de către pacient.

<sup>1</sup>Eșantioanele tip tampon prelevate vaginal de către pacient reprezintă o opțiune pentru screeningul femeilor atunci când examinarea pelviană nu este altfel indicată.

### Rezumatul și explicația testării

Infecțiile cu *Chlamydia Trachomatis* (CT) și *Neisseria Gonorrhoeae* (GC) sunt două dintre cele mai des întâlnite infecții cu transmitere sexuală din întreaga lume. În 2019, numai în Statele Unite s-a raportat un număr total de 1.808.703 de cazuri de infecție cu CT (552,8 la o populație de 100.000) și 616.392 de cazuri de infecție cu GC (188,4 la o populație de 100.000) către centrele pentru controlul bolilor (8). Ghidurile terapeutice CDC privind BTS includ recomandări de testare și screening pentru CT și GC și oferă îndrumare cu privire la metodologia și frecvența de testare, precum și la tipurile de eșantioane pentru populații specifice de pacienți.

Chlamydia este o bacterie imobilă, Gram-negativă, obligat intracelulară. Speciile de CT includ minimum 15 serotipuri (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 și L3) care pot declanșa boli în rândul oamenilor (43). Serotipurile D – K sunt principala cauză a infecțiilor genitale cu Chlamydia la bărbați și femei (34). *C. Trachomatis* poate cauza uretrită non-gonococică, epididimită, proctită, cervicită, salpingită acută și boala inflamatorie pelvină (BIP) (4, 22, 36, 37). Infecțiile cu *C. Trachomatis* sunt deseori asimptomatice atât la bărbați, cât și la femei. Copii care se nasc din mame infectate sunt expuși unui risc semnificativ de ridicat de conjunctivită cu incluzii și infecție cu *Chlamydia pneumoniae* (2, 16, 35).

Istoric vorbind, în laboratoarele clinice s-a utilizat o serie de metode pentru detecția CT, inclusiv cultura de celule, testarea directă cu anticorpi fluorescenți și dozările imunoenzimatică. Metodologiile mai recente pentru detecția CT includ dozările directe de markeri ADN și dozările de markeri ADN pentru testele de amplificare cu acid nucleic (NAAT). Cultura de celule era considerată cândva „standardul de aur” pentru detecția CT. Cultura este destul de specifică, însă publicațiile științifice au demonstrat faptul că tehnologiile cu markeri ADN NAAT au o sensibilitate clinică mai ridicată decât cultura (3, 12, 24, 39).

*N. gonorrhoeae* este agentul cauzator al gonoreei. *N. gonorrhoeae* sunt diplococi imobili, Gram-negativi. Majoritatea infecțiilor cu gonoreea sunt infecții fără complicații la nivelul aparatului genital inferior și pot fi asimptomatice. Cu toate acestea, dacă sunt lăsate netratate în cazul femeilor, infecțiile se pot agrava și pot cauza BIP, care se poate manifesta sub formă de endometrită, salpingită, peritonită pelvină și abcese tubo-ovariene. Un procent mai redus de persoane cu infecții gonococice pot dezvolta o infecție gonococică diseminată (IGD) (21, 28). Lăsată netratată în cazul bărbaților, uretrita, incluzând disuria, epididimită și durerea la nivelul scrotului pot persista. Infecțiile orofaringiene cu CT și NG pot avea ca simptom durerea în gât,

deși majoritatea purtătorilor sunt asimptomatici. Infecțiile rectale, dacă sunt simptomatice, pot include scurgeri rectale, prurit anal, durere, sângerare și mișcări intestinale dureroase (6, 8).

Diagnosticul convențional de infecție cu GC impune izolarea organismului din mediile selective sau observația diplococilor în frotiurile colorate Gram (23). Metodele cu culturi au un nivel adecvat de sensibilitate clinică, însă depind în mare măsură de manipularea corespunzătoare a eșantioanelor. Depozitarea și transportul necorespunzător al eșantioanelor pot conduce la pierderea viabilității organismelor și pot produce rezultate fals negative. O tehnică precară de prelevare a probelor, materialele toxice pentru prelevarea probelor și inhibarea creșterii cu componente ale secrețiilor corporale pot conduce, de asemenea, la rezultate fals negative (10, 26).

CDC recomandă utilizarea NAAT pentru detecția CT și GC la bărbați și femei cu și fără simptome, nu doar pentru eșantioanele urogenitale, ci și pentru cele prelevate din locații extragenitale (5).

NAAT-urile de primă generație pentru CT și GC au întâmpinat probleme tehnologice care le-au limitat performanța. Aceste probleme includ prelucrarea dificilă și inhibarea eșantioanelor care pot produce rezultate fals negative (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). Aptima Combo 2 Assay este un NAAT de a doua generație care utilizează tehnologii de captură a analitului, amplificare mediată prin transcripție (TMA) și dozare de cinetică duală (DKA) pentru a simplifica prelucrarea eșantioanelor, pentru a amplifica ARNr-ul analitului și, respectiv, pentru a detecta ampliconii. Studiile care compară performanța și inhibarea eșantioanelor ale diverselor sisteme de amplificare au demonstrat avantajele tehnologiei de captură a analitului, TMA și DKA (11, 17). Testul Aptima Combo 2 utilizat pe sistemul Panther detectează calitativ ARNr-ul CT și/sau GC în eșantioanele prelevate de către clinician endocervical, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât, rect și din uretra masculină; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, prelevate de la femei și bărbați, de către pacient, acestea provenind de la persoane simptomatice și asimptomatice.

În 2019 s-au descoperit variante noi de *C. Trachomatis* cu mutații punctiforme care afectează detecția cu versiunea originală a Aptima Combo 2 Assay (20, 25, 32, 33, 45, 46). Tulpinile de Chlamydia modificate prin mutații care afectează performanța testului de diagnosticare au fost raportate anterior (44) și acestea reprezintă un produs natural al evoluției microbiene. Versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay asigură acoperirea detecției pentru tulpinile modificate de *C. Trachomatis* care au apărut în 2019.

## Principiile procedurii

Aptima Combo 2 Assay combină tehnologiile de captură a analitului, TMA și DKA.

Eșantioanele sunt prelevate și transferate în tuburile respective pentru transportul eșantioanelor. Soluțiile de transport din aceste tuburi eliberează analiții ARNr și îi protejează împotriva degradării în timpul depozitării. Atunci când Aptima Combo 2 Assay este efectuat în laborator, moleculele de ARNr din analiți sunt izolate de eșantioane utilizând oligomeri de captură prin intermediul capturii de analiți care utilizează microparticule magnetice. Oligomerii de captură conțin secvențe complementare unor regiuni specifice ale moleculelor de analiți, precum și o catenă de reziduuri de deoxiadenozină. Pentru fiecare analit se utilizează un oligomer de captură separat. În timpul etapei de hibridizare, regiunile specifice secvenței oligomerilor de captură se leagă de regiunile specifice ale moleculelor de analiți. Complexul analit: oligomer de captură este astfel captat din soluție prin scăderea temperaturii de reacție la temperatura camerei. Această scădere a temperaturii permite producerea hibridizării între regiunea cu deoxiadenozină a oligomerului de captură și moleculele de polideoxitimidină care sunt atașate în mod covalent de particulele magnetice. Microparticulele, inclusiv moleculele de analiți captate, legate de acestea, sunt trase către partea laterală a vasului de reacție utilizând magneți, iar supernatantul este aspirat. Particulele sunt spălate pentru a înlătura matricea reziduală a eșantionului care poate conține inhibitori ai reacției de amplificare. După finalizarea etapelor de captură a analitului, eșantioanele sunt gata de amplificare.

Testele privind amplificarea analitului se bazează pe capacitatea amorselor oligonucleotide complementare de temperare și permit amplificarea enzimatică a catenelor de acid nucleic din analiți. Testul Aptima Combo 2 reproduce o anumită regiune a ARNr-ului 23S din CT și o anumită regiune a ARNr-ului 16S din GC prin intermediul intermediarilor ADN. Pentru fiecare moleculă de analit se utilizează un set unic de amorse. Detecția secvențelor cu produs de amplificare ARNr (amplicon) este realizată utilizând hibridizarea cu acid nucleic. Markerii de acid nucleic chemiluminescenți monocatenari, care sunt complementari unei regiuni din fiecare amplicon de analit, sunt marcați cu molecule de esteri de acridinium diferite. Versiunea actualizată a testului Aptima Combo 2 include un al doilea marker CT, complementară unei regiuni unice a ampliconului CT existent. Acest al doilea marker asigură acoperirea detecției pentru tulpinile modificate de *C. trachomatis*, apărute în 2019. Markerii etichetați se combină cu ampliconul pentru a forma hibrizi stabili. Reactivul de selecție deosebește markerii hibridizați de cei nehibridizați, eliminând generarea de semnale din markerii nehibridizați. În timpul etapei de detecție, lumina emisă de hibridii marcați este măsurată ca semnale fotonice într-un luminometru și sunt raportate ca unități de luminozitate relativă (RLU). În cazul DKA, diferențele profilurilor cinetice ale markerilor marcați cu CT și GC permit diferențierea semnalelor, iar profilurile cinetice derivă din măsurătorile semnalelor de ieșire fotonice în timpul citirii detecției. Reacția la detecția chemiluminescentă pentru semnalul CT are o cinetică foarte rapidă și tipul cinetic „cu semnal intermitent”. Reacția la detecția chemiluminescentă pentru semnalul GT este relativ mai lentă și are tipul cinetic „cu semnal stabil”. Rezultatele testului sunt determinate de un prag în funcție de RLU total și tipul curbei cinetice.

## Rezumat al siguranței și performanțelor

Rezumatul siguranței și performanțelor (SSP) este disponibil în baza de date europeană privind dispozitivele medicale (Eudamed), unde este asociat cu identificatorii de dispozitiv (Basic UDI-DI). Pentru a localiza SSP pentru testul Aptima Combo 2, consultați codul BUDI (Basic Unique Device Identifier - Identificator unic de bază al dispozitivului): 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

## Avertismente și precauții

- A. Pentru diagnosticarea *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru mai multe avertismente, precauții și proceduri specifice contaminării controlului pentru sistemul Panther, consultați *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Manualul operatorului pentru sistemul Panther)*.

## În legătură cu laboratorul

- D. Utilizați doar instrumentarul și consumabilele de laborator de unică folosință prevăzute sau specificate.
- E. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați eșantioane și reactivi din trusă. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat eșantioane sau reactivi din trusă.
- F. **Avertisment: Iritant și coroziv:** Evitați contactul Auto Detect 2 cu pielea, ochii și membranele mucoase. În cazul în care acest lichid intră în contact cu pielea sau ochii, clătiți cu apă. În cazul vărsării acestui lichid, diluați suprafața afectată cu apă și apoi ștergeți.

- G. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M).

### În legătură cu eșantioanele

- H. Acest test a fost verificat utilizând următoarele eșantioane pe sistemul Panther:
- Eșantioane de tip tampon prelevate de către clinician endocervical, vaginal, din gât, rect și uretra masculină
  - Eșantioane de urină prelevate de la femei și bărbați
  - Eșantioane prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt de către clinician
  - Eșantioane de tip tampon prelevate vaginal de către pacient

Mostrele ginecologice colectate pentru pregătire utilizând procesorul ThinPrep™ ar trebui prelevate utilizând dispozitive de prelevare care combină peria endocervicală sau tip mătură cu spatula de plastic.


- I. Datele de expirare prevăzute pe trusele de prelevare fac referire la unitatea de prelevare și nu la cea de testare. Mostrele prelevate înainte de data expirării trusei de prelevare și care au fost transportate și depozitate în conformitate cu prospectul de pe ambalaj sunt valide pentru testare, chiar dacă data expirării de pe tubul de prelevare a fost depășită.
- J. Soluția PreservCyt a fost validată ca un mediu alternativ pentru testarea cu testul Aptima Combo 2. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt prelucrate cu alte instrumente decât procesorul ThinPrep nu au fost evaluate pentru utilizarea cu testele Aptima.
- K. După adăugarea urinei în tubul de transport pentru urină, nivelul de lichid trebuie să fie între cele două linii indicatoare negre de pe eticheta tubului. În caz contrar, eșantionul trebuie respins.
- L. Mențineți condiții de depozitare adecvate în timpul expedierii eșantionului pentru a asigura integritatea acestuia. Nu a fost evaluată stabilitatea eșantionului în condiții de expediere diferite de cele recomandate.
- M. Eșantioanele prezintă potențial contagios. Aplicați precauțiile universale la efectuarea acestui test. Directorul laboratorului trebuie să stabilească metodele adecvate de manipulare și eliminare. Această procedură de diagnosticare trebuie efectuată exclusiv de personal instruit corespunzător pentru manipularea materialelor contagioase.
- N. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a eșantioanelor. Eșantioanele pot conține niveluri extrem de ridicate de organisme. Asigurați-vă că recipientele cu eșantioane nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor deschise. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul.
- O. Dacă laboratorul primește un tub de transport pentru eșantioanele tip tampon, fără tampon, cu două tampoane, un tampon de curățare sau un tampon care nu este furnizat de Hologic, eșantionul trebuie respins. Înainte de a respinge un tub de transport pentru eșantioanele cu tampon, fără tampon, verificați dacă acesta nu este un tub de transfer, deoarece acest tub de transport pentru eșantioane nu conține tampoane.
- P. În cazul eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, prelevați în conformitate cu instrucțiunile producătorului. Alicoții eliminați ulterior din flaconul PreservCyt pentru testarea cu Aptima Combo 2 Assay ar trebui prelucrați utilizând exclusiv trusa de transfer pentru eșantioane Aptima™.

- Q. În momentul perforării, din capacele tuburilor de transport Aptima se poate scurge lichid în anumite condiții. Urmăți instrucțiunile din *Procedura de testare cu sistemul Panther* pentru a preveni acest lucru.

**În legătură cu testul**

- R. Nu utilizați această trusă după data expirării.
- S. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi de dozare din truse cu numere de lot diferite. Controalele Aptima și lichidele de testare (sistemul Panther) pot proveni din numere de lot diferite.
- T. Unii reactivi din acest set sunt etichetați cu simbolurile de risc și siguranță.

**Notă:** Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Safety Data Sheets (SDS) (Fișe tehnice de securitate (FDS)) la nivel european. Pentru informații privind declarația privind pericolele specifică regiunii dvs., consultați Biblioteca de fișe cu date de securitate la adresa [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com). Pentru informații suplimentare referitoare la simboluri, consultați legenda simbolurilor la [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

Informații pericole UE	
—	<p><b>Reactiv de amplificare</b> HEPES 25-30 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P273 – Evitați dispersarea în mediu P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>
—	<p><b>Reactiv enzimatic</b> HEPES 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P273 – Evitați dispersarea în mediu P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>
—	<p><b>Reactiv probă</b> SARE LAURIL SULFAT DE LITIU 35 -40 % ACID SUCCINIC 10-15 % HIDROXID DE LITIU, MONOHIDRAT 10-15 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P273 – Evitați dispersarea în mediu P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>
	<p><b>Reactiv de selecție</b> ACID BORIC 1-5 %</p> <p><b>AVERTISMENT</b> H315 – Provoacă iritarea pielii</p>
—	<p><b>Target Capture Reagent (Reactiv de captare a țintei)</b> HEPES 5 – 10% EDTA 1 – 5% HIDROXID DE LITIU, MONOHIDRAT 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P273 – Evitați dispersarea în mediu P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței</p>

**Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor**

- A. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 2 °C și 8 °C (la frigider):
- Reactiv de amplificare Aptima Combo 2
  - Reactiv enzimatic Aptima Combo 2
  - Reactiv pentru marker Aptima Combo 2
  - Reactiv de captură a analitului B Aptima Combo 2
  - Control pozitiv, control CT/negativ, GC Aptima
  - Control pozitiv, control GC/negativ, CT Aptima
- B. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 2 °C și 30°C:
- Soluție de reconstituire a amplificării Aptima Combo 2
  - Soluție de reconstituire enzimatică Aptima Combo 2
  - Soluție de reconstituire a markerilor Aptima Combo 2
  - Reactiv de selecție Aptima Combo 2
- C. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 15°C și 30°C (la temperatura camerei):
- Reactiv de captură a analitului Aptima Combo 2
- D. Reactivul de captură a analitului de lucru (wTCR) este stabil timp de 30 de zile atunci când este depozitat între 15 °C și 30 °C. A nu se refrigera.
- E. După reconstituire, reactivul enzimatic, reactivul de amplificare și reactivul pentru marker sunt stabili timp de 30 de zile atunci când sunt depozitați între 2 °C și 8 °C.
- F. Eliminați orice reactivi reconstituiți și wTCR nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- G. Substanțele de control sunt stabile până la data indicată pe flacoane.
- H. Reactivii au o stabilitate de 72 de ore atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Panther.
- I. Reactivul pentru marker și reactivul pentru marker reconstituit sunt fotosensibili. Depozitați reactivii în locuri ferite de lumină. Stabilitatea reconstituită specificată se bazează pe expunerea timp de 12 ore a reactivului pentru marker reconstituit la două becuri fluorescente de 60 W, la o distanță de 17 țoli (43 cm) și o temperatură de cel mult 30 °C. Expunerea la lumină a reactivului pentru marker reconstituit trebuie să fie limitată în mod corespunzător.
- J. După încălzirea la temperatura camerei, unele tuburi de substanță de control pot avea un aspect tulbure sau pot conține precipitat. Tulburarea sau precipitarea asociată substanțelor de control nu afectează performanța substanței de control. Substanțele de control pot fi utilizate indiferent dacă acestea sunt clare sau tulburi/precipitate. Dacă doriți substanțe de control clare, solubilizarea poate fi accelerată prin incubarea acestora la limita superioară a intervalului de temperatură a camerei (între 15 °C și 30 °C).
- K. Nu congelați reactivii.**

## Recoltarea și depozitarea eșantioanelor

Testul Aptima Combo 2 este proiectat pentru a detecta prezența CT și GC în următoarele tipuri de eșantioane: eșantioanele prelevate de către clinician endocervical, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât, rect și din uretra masculină; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect, precum și eșantioanele de urină prelevate de la femei și bărbați, de către pacient, acestea provenind de la persoane simptomatice și asimptomatice.

- Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima™ pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină
- Trusă pentru prelevări de urină Aptima™ pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei
- Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip Aptima™ Multitest (destinată utilizării cu eșantioane tip tampon prelevate vaginal, din gât și rectal)
- Trusă de transfer pentru eșantioane Aptima™ (destinată utilizării cu mostre ginecologice prelevate în soluție PreservCyt)

### A. Instrucțiuni de prelevare:

Consultați prospectul din ambalajul trusei de prelevare corespunzătoare pentru instrucțiuni privind prelevarea.

### B. Transportul și depozitarea eșantioanelor anterior testării:

1. Eșantioane tip tampon prelevate urogenital:
  - a. După prelevare, transportați și depozitați tamponul în tubul pentru transportul eșantioanelor tip tampon, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C, până la testare. Eșantioanele trebuie testate cu testul Aptima Combo 2 în decurs de 60 de zile de la prelevare. Dacă este necesară depozitarea mai îndelungată, congelați eșantioanele urogenitale din tubul pentru transportul eșantioanelor tip tampon în decurs de 7 zile de la prelevare, la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C, astfel încât testarea acestora să poată fi realizată în interval de până la 12 luni de la prelevare (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).
2. Eșantioane tip tampon prelevate extragenital (din gât și rect)
  - a. După prelevare, transportați și depozitați tamponul în tubul pentru transportul eșantioanelor tip tampon, la temperaturi cuprinse între 4 °C și 30 °C sau -20 °C și -70 °C până la testare. Eșantioanele trebuie testate cu testul Aptima Combo 2 în decurs de 60 de zile de la prelevare (a se vedea *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor prelevate extragenital*).
3. Eșantioane de urină:
  - a. Păstrați eșantioanele de urină la 2 °C până la 30 °C după prelevare și transferați-le într-un tub de transport pentru eșantioanele de urină în decurs de 24 de ore de la recoltare. Transportați-le la laborator în recipientul principal de colectare sau ubul de transport, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C. Depozitați-le la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C și testați eșantioanele de urină procesate cu testul Aptima Combo 2 în decurs de 30 de zile de la prelevare.
  - b. Dacă este necesară depozitarea mai îndelungată, congelați eșantioanele de urină în tubul pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima în decurs de 7 zile de la prelevare, la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C, astfel încât testarea acestora să poată fi realizată în interval de până la 12 luni de la prelevare (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).



4. Eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt:
  - a. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt destinate testării CT și/sau GC trebuie prelucrate pentru citologie și/sau transferate într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima în interval de 30 de la prelevare, atunci când sunt depozitate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).
  - b. Dacă va fi utilizată procedura de eliminare a părților alicote ThinPrep, consultați *Manualul operatorului pentru procesorul sistemelor ThinPrep* pentru instrucțiuni privind eliminarea părților alicote. Transferați 1 ml din alicotul înlăturat într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul setului pentru transferul eșantioanelor Aptima și din prospectul din ambalajul soluției de transfer Aptima.
  - c. Dacă testarea eșantionului după procesare utilizând procesorul de *sisteme* ThinPrep, procesați eșantionul Pap lichid de soluție PreservCyt în conformitate cu *Manualul operatorului pentru procesorul de sisteme ThinPrep* și prospectul din ambalajul setului pentru transferul eșantioanelor Aptima și soluției de transfer Aptima. Transferați 1 ml din lichidul rămas în flaconul cu soluție PreservCyt într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul setului pentru transferul eșantioanelor Aptima și soluției de transfer Aptima.
  - d. De îndată ce eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt este transferat în tubul pentru transferul eșantioanelor Aptima, eșantionul trebuie testat cu Aptima Combo 2 Assay în termen de 30 de zile, atunci când acesta este depozitat între 2 °C și 8 °C sau 14 zile, atunci când acesta este depozitat între 15 °C și 30 °C. Dacă este nevoie de o perioadă de depozitare mai îndelungată, congelați eșantionul în decurs de 7 zile de la transferul în tubul pentru transferul eșantioanelor Aptima, la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C, pentru a putea efectua testarea în interval de până la 12 luni de la transfer (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).
- C. Depozitarea eșantionului după testare:
  1. Eșantioanele care au fost testate trebuie depozitate în poziție verticală într-un stativ.
  2. Tuburile pentru transportul eșantioanelor trebuie acoperite cu o protecție nouă, curată, dintr-o peliculă de plastic sau folie.
  3. În cazul în care eșantioanele testate trebuie congelate sau expediate, scoateți capacul penetrabil și introduceți capace noi, nepenetrabile în tuburile pentru transportul eșantioanelor. În cazul în care eșantioanele trebuie expediate pentru testare într-o altă unitate, trebuie menținute temperaturile recomandate. Înainte de a înlătura capacele eșantioanelor testate anterior și ale căror capace au fost puse din nou, tuburile pentru transportul eșantioanelor trebuie centrifugate timp de 5 minute cu o forță centrifugală relativă (RCF) de 420 pentru a aduce tot lichidul la fundul tubului. **Evitați stropirea și contaminarea încrucișată.**

**Notă:** Eșantioanele trebuie expediate în conformitate cu legislația națională și internațională aplicabilă privind transporturile.

## Sistem Panther

Reactivii pentru Aptima Combo 2 Assay privind CT și GC sunt menționați mai jos pentru sistemul Panther. De asemenea, simbolurile de identificare a reactivilor sunt menționate în dreptul denumirii reactivului.

### Reactivi și materiale furnizate

#### Trusă Aptima Combo 2 Assay

100 de teste (două cutii și o trusă de controale) (Nr. cat. PRD-05576)

250 de teste (2 cutii 1 trusă de controale) (Nr. cat. PRD-05571)

**Cutie frigorifică Aptima Combo 2 (cutia 1 din 2)**  
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
<b>A</b>	<b>Reactiv de amplificare Aptima Combo 2</b> <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând &lt; 5% agent de expandare.</i>	1 fiolă	1 fiolă
<b>E</b>	<b>Reactiv enzimatic Aptima Combo 2</b> <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES conținând &lt; 10% reactiv de expandare.</i>	1 fiolă	1 fiolă
<b>P</b>	<b>Reactiv pentru marker Aptima Combo 2</b> <i>Markeri ADN chemiluminescenți neinfecțioși uscați în soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 fiolă	1 fiolă
<b>TCR-B</b>	<b>Reactiv de captură a analitului B Aptima Combo 2</b> <i>Acid nucleic neinfecțios în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

**Cutie la temperatura camerei Aptima Combo 2 (cutia 2 din 2)**  
(depozitați între 15°C și 30°C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
<b>AR</b>	<b>Soluție de reconstituire a amplificării Aptima Combo 2</b> <i>Soluție apoasă cu conținut de conservanți.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Soluție de reconstituire enzimatică Aptima Combo 2</b> <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Soluție de reconstituire a markerilor Aptima Combo 2</b> <i>Soluție tamponată de succinat conținând &lt; 5% detergent.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
<b>S</b>	<b>Reactiv de selecție Aptima Combo 2</b> <i>Soluție tamponată de borat 600 mm cu conținut de surfactant.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Cutie la temperatura camerei Aptima Combo 2 (cutia 2 din 2) (continuare)  
(depozitați între 15°C și 30°C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
TCR	<b>Reactiv de captură a analitului Aptima Combo 2</b> <i>Soluție tamponată de sare conținând oligomeri în stare solidă și de captură.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	<b>Coliere reconstituire</b>	3	3
	<b>Fișă cu codurile de bare ale lotului principal</b>	1 pagină	1 pagină

Trusă de controale Aptima  
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
PCT/NGC	<b>Control pozitiv, control CT/negativ, GC Aptima</b> <i>Acid nucleic CT neinfecțios în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține ARNr-ul estimat echivalent cu 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	<b>Control pozitiv, control GC/negativ, CT Aptima</b> <i>Acid nucleic GC neinfecțios în soluție tamponată conținând &lt; 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține un echivalent ARNr estimat de 50 de celule GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

\*Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

## Materiale necesare, dar disponibile separat

**Notă:** Materialele disponibile de la Hologic au numerele de catalog notate, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

	Nr. cat.
Sistem Panther™	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Sistem Panther™, Lichid continuu și reziduuri (Panther Plus)	PRD-06067
Trusă cu lichide de testare Aptima™ <i>(Soluție de spălare Aptima, soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv cu ulei Aptima)</i>	303014 (1000 de testări)
Aptima™ Auto Detect Kit	303013 (1000 de testări)
Unități multi-tub (MTU)	104772-02
Kit pungă de reziduuri Panther™	902731
Capac coș reziduuri Panther™	504405
sau trusă de procesare Panther <i>care conține MTU-uri, pungă de reziduuri, capace pentru coșuri de reziduuri, lichide de testare și dispozitive Auto Detect</i>	303096 (5000 de testări)

	<u>Nr. cat.</u>
Vârfuri, 1000 µL, cu filtru, conductive, detectoare de lichid și de unică folosință	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate regiunile. Pentru informații specifice regiunii, contactați reprezentantul.</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima™ <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	301154C
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima™ – imprimabilă <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	PRD-05110
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima™ Multitest	PRD-03546
Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima™ pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină	301041
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor de urină Aptima™ pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	301040
Tuburi pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima™ pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	105575
Clor, soluție hipoclorit de sodiu între 5% și 8,25% (0,7 M - 1,16 M)	—
Mănuși de unică folosință	—
Standard de calibrare SysCheck	301078
Capace penetrabile Aptima™	105668
Capace de schimb nepenetrabile	103036A
Capace de schimb pentru trusele cu 250 de teste	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și pentru marker</i>	<i>CL0041 (100 de capace)</i>
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	<i>501616 (100 de capace)</i>
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	<i>CL0040 (100 de capace)</i>
Capace de schimb pentru trusele cu 100 de teste	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare, enzimatic și pentru marker</i>	<i>CL0041 (100 de capace)</i>
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	<i>501604 (100 de capace)</i>

## Materiale opționale

	<u>Nr. cat.</u>
Trusă de controale Aptima™	301110
Amplificator pentru clor Hologic pentru curățare <i>pentru curățarea de rutină a suprafețelor și echipamentelor</i>	302101
Agitator oscilant pentru tuburi	—

## Procedura de testare cu sistemul Panther

**Notă:** Consultați Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Manualul de utilizare a sistemului de fuziune Panther/Panther) pentru informații de procedură suplimentare privind sistemul Panther.

### A. Pregătirea zonei de lucru

Curățați suprafețele de lucru unde vor fi pregătiți reactivii și probele. Ștergeți suprafețele de lucru cu o soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (0,35 M - 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin un minut, apoi clătiți cu apă. Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii și probele cu huse pentru bancul de laborator captușite cu plastic, absorbante, curate.

### B. Reconstituirea/Pregătirea reactivului dintr-o trusă nouă

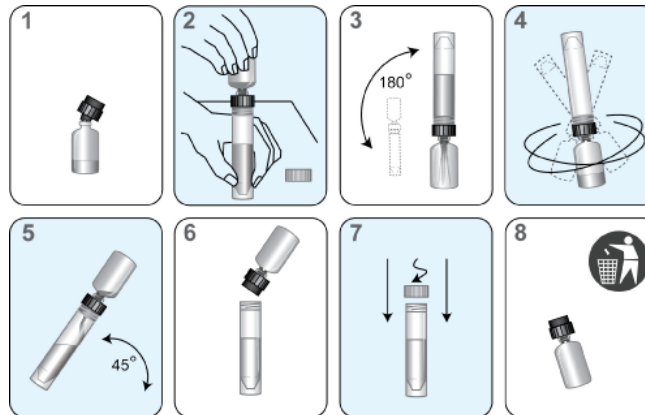
**Notă:** Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Panther.

1. Pentru a reconstitui reactivi de amplificare, enzimatici și pentru marker, combinați recipientele cu reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire. Dacă au fost păstrate la frigider, lăsați soluțiile de reconstituire să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
  - a. Asociați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Asigurați-vă astfel încât culorile etichetelor soluției de reconstituire și ale reactivului să corespundă înainte de a atașa colierul de reconstituire.
  - b. Verificați numerele de lot de pe fișa cu codurile de bare ale lotului principal pentru a vă asigura că s-au împerecheat reactivii corespunzători.
  - c. Deschideți flaconul cu reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului (Figura 1, pasul 1).
  - d. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - e. Ținând recipientul cu soluție de reconstituire pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului (Figura 1, pasul 2).
  - f. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 1, pasul 3).
  - g. Amestecați bine soluția din flaconul de sticlă prin rotire (Figura 1, Pasul 4).
  - h. Așteptați ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 1, Pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de plastic.
  - i. Scoateți colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 6).
  - j. Puneți din nou capacul pe recipientul de plastic. Înregistrați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 1, Etapa 7).
  - k. Aruncați colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 8).

**Opțiune:** Amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzimatici și pentru marker este permisă cu un agitator oscilant pentru tuburi. Reactivii pot fi amestecați așezând recipientul de plastic cu capacul pus pe un agitator oscilant pentru tuburi setat la 20 RPM (sau un echivalent) timp de cel puțin cinci minute.

**Avertisment:** Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

**Avertisment:** Amestecarea temeinică a reactivilor este necesară pentru a obține rezultatele anticipate ale testării.



**Figura 1. Procesul de reconstituire a reactivilor**

2. Pregătirea reactivului de captură a analitului de lucru (wTCR)
  - a. Corelați recipientele corespunzătoare de TCR și TCR-B.
  - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au corelat reactivii corespunzători din trusă.
  - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
  - d. Deschideți recipientul cu TCR-B și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu TCR-B să rămână o cantitate mică de lichid.
  - e. Puneți capacul recipientului cu TCR și rotiți ușor soluția pentru amestecarea conținutului. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
  - f. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
  - g. Eliminați recipientul cu TCR-B și capacul.
3. Pregătirea reactivului de selecție
  - a. Verificați numărul lotului de pe recipientul cu reactiv pentru a vă asigura că acesta corespunde numărului lotului din fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
  - b. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.

**Notă:** Amestecați temeinic întorcând ușor toți reactivii înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.

#### C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior

1. Reactivii de amplificare, enzimatici și pentru markeri reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de începerea testului.

**Opțiune:** Reactivii pot fi aduși la temperatura camerei așezând recipientul cu reactivii de amplificare, enzimatici și pentru markeri reconstituiți pe un agitator oscilant pentru tuburi setat la 20 RPM (sau echivalent), pentru minimum 25 de minute.

2. În cazul în care reactivul pentru marker reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți recipientul cu capac la o temperatură de cel mult 62 °C timp de un minut sau două. După acest pas de încălzire, reactivul pentru marker poate fi utilizat chiar dacă precipitatul rezidual rămâne. Amestecați reactivul pentru marker prin întoarcere, având grijă să nu induceți crearea de spumă, înainte de a încărca în sistem.

3. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor. Acest pas nu este necesar dacă reactivii sunt încărcăți în sistem imediat după amestecarea lor pe un agitator oscilant pentru tuburi.
4. Nu umpleți recipientele cu reactiv până la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge flacoanele care au fost umplute până la refuz.

**Avertisment:** Amestecarea temeinică a reactivilor este necesară pentru a obține rezultatele anticipate ale testării.

#### D. Manipularea eșantioanelor

1. Lăsați controalele și eșantioanele să atingă temperatura camerei înainte de prelucrare.
2. **Nu supuneți eșantioanele unei mișcări de turbionare.**
3. Confirmați vizual dacă fiecare tub cu eșantion îndeplinește unul din următoarele criterii:
  - a. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima albastru într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon unisex.
  - b. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima roz într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon de prelevare sau multitest.
  - c. Volumul final al urinei se află între liniile de umplere negre de pe tubul pentru transportul eșantioanelor de urină.
  - d. Absența unui tampon în tubul pentru transportul eșantioanelor Aptima pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt.
4. Inspectarea tuburilor cu eșantioane înainte de a le încărca în stativ:
  - a. Dacă un tub cu eșantion conține bule în spațiul dintre lichid și capac, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420RCF pentru a elimina bulele.
  - b. Dacă un tub cu eșantion are un volum mai mic decât cel observat în mod normal când se respectă instrucțiunile de prelevare, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.
  - c. Dacă nivelul de lichid dintr-un tub cu eșantion de urină nu se află între cele două linii indicatoare negre de pe etichetă, respingeți eșantionul. Nu străpungeți un tub umplut excesiv.
  - d. Dacă un tub cu eșantion de urină conține precipitat, încălziți eșantionul la 37 °C timp de până la 5 minute. Dacă precipitatul nu reintră în soluție, asigurați-vă vizual că precipitatul nu împiedică livrarea eșantionului.

**Notă:** Nerespectarea pașilor 4a–c poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului cu eșantion.

**Notă:** Din fiecare tub cu eșantion se pot testa până la patru alicoți separați. Încercarea de a pipeta mai mult de patru alicoți dintr-un tub cu eșantion poate conduce la erori de prelucrare.

#### E. Pregătirea sistemului

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Manualul operatorului pentru sistemul Panther/PantherFusion)* și *Note procedurale*. Asigurați-vă că s-au utilizat stativele pentru reactivi de dimensiuni corespunzătoare și adaptoarele TCR adecvate.
2. Încărcați probele.

## Note procedurale

### A. Substanțe de control

1. Pentru a lucra în mod corect cu software-ul testului Aptima pentru sistemul Panther, sunt necesare două substanțe de control. Tuburile pentru controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul pozitiv, controlul GC/negativ, CT pot fi încărcate în orice poziție de pe stativ sau în orice compartiment cu nișă pentru mostre din sistemul Panther. Pipetarea eșantionului prelevat de la pacient va începe în momentul în care este îndeplinită una din cele două condiții de mai jos:
  - a. În acest moment sistemul prelucrează o pereche de substanțe de control.
  - b. Sistemul înregistrează rezultate valide pentru substanțele de control.
2. De îndată ce tuburile cu substanță de control au fost pipetate și sunt în curs de prelucrare pentru o anumită trusă de reactivi, eșantioanele prelevate de la pacient pot fi procesate cu trusa asociată timp de cel mult 24 de ore, cu excepția cazului în care:
  - a. Rezultatele substanțelor de control sunt nevalide.
  - b. Kitul asociat de reactivi ai testului este scos din sistem.
  - c. Kitul asociat de reactivi ai testului a depășit limitele de stabilitate.
3. Fiecare tub cu substanță de control Aptima poate fi testat o singură dată. Încercarea de a pipeta mai mult de o singură dată din tub poate conduce la erori de prelucrare.

### B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

### C. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces de pe anumite mănuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

### D. Protocol pentru monitorizarea contaminării în laborator pentru sistemul Panther

Există mai mulți factori specifici laboratoarelor care pot să contribuie la contaminare, inclusiv volumul de testare, fluxul de lucru, prevalența bolii și diferitele activități de laborator. Acești factori trebuie luați în calcul atunci când se stabilește frecvența de monitorizare a contaminării. Intervalele pentru monitorizarea contaminării trebuie stabilite pe baza practicilor și procedurilor fiecărui laborator.

Pentru a monitoriza contaminarea laboratorului, se poate întreprinde următoarea procedură cu ajutorul trusei pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon unisex Aptima pentru eșantioanele tip tampon pentru prelevare endocervicală și din uretra masculină:

1. Etichetați tuburile pentru transportul tampoanelor cu numerele corespunzătoare zonelor care vor fi testate.
2. Înlăturați tamponul de prelevare a eșantionului (tampon cu tijă albastră și imprimeu verde) din ambalaj, îmbibați tamponul în mediul de transport (STM) al eșantionului și tamponați zona desemnată printr-o mișcare circulară.
3. Introduceți imediat tamponul în tubul de transport.
4. Rupeți cu atenție tija tamponului la linia de rupere. Aveți grijă să evitați stropirea conținutului.
5. Puneți din nou capacul pe tubul pentru transportul tamponului și strângeți ferm.
6. Repetați pașii 2 – 5 pentru fiecare zonă de tamponat.

Dacă rezultatele sunt pozitive sau echivoce la CT sau GC, consultați *Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient*. Pentru mai multe informații privind monitorizarea contaminării specifice sistemului Panther, contactați serviciul de asistență tehnică Hologic.



## Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient

### A. Interpretarea testului

Rezultatele testului de dozare sunt interpretate automat de software-ul Aptima Assay, utilizând protocolul Aptima Combo 2 și sunt prezentate ca rezultate individuale ale testelor CT și GC. Un rezultat al testului poate fi negativ, echivoc, pozitiv sau nevalid, în funcție de tipul de cinetică și RLU total din etapa de detecție (a se vedea mai jos). Un rezultat al testului mai poate fi nevalid și din cauza unui parametru care se află în afara intervalelor normale anticipate. Un test cu rezultate echivoce și nevalid inițial trebuie repetate.

Tip de cinetică	RLU total (x1000) pentru a reda rezultatul CT		
	Negativ	Echivoc	Pozitiv
Numai CT	de la 1 la <25	de la 25 la <100	de la 100 la <4.500
CT și GC	de la 1 la <85	de la 85 la <250	de la 250 la <4.500
CT nedeterminat	de la 1 la <85	de la 85 la <4.500	N/A

Tip de cinetică	RLU total (x1000) pentru a reda rezultatul GC		
	Negativ	Echivoc	Pozitiv
Numai GC	de la 1 la <60	de la 60 la <150	de la 150 la <4.500
GC și CT	de la 1 la <85	de la 85 la <250	de la 250 la <4.500
GC nedeterminat	de la 1 la <85	de la 85 la <4.500	N/A

### B. Rezultatele controlului calității și acceptabilitate

Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul pozitiv, controlul negativ/GC, CT se comportă asemănător controalelor din etapele de captură, amplificare și detecție din cadrul testului. Se pot include controale suplimentare pentru distrugerea celulelor și stabilizarea ARN-ului în conformitate cu liniile directoare sau cerințele reglementărilor locale/regionale. Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC servește drept control negativ pentru rezultatele la testul pentru GC. Controlul pozitiv, controlul GC/negativ, CT servește drept control negativ pentru rezultatele la testul pentru CT. Dacă se dorește, se poate adăuga un control dublu negativ furnizat de către utilizator pentru a monitoriza condițiile testului. Pregătirea corectă a eșantioanelor este confirmată vizual de prezența unui singur tampon pentru prelevare Aptima într-un tub pentru transportul eșantioanelor tip tampon, un volum final al urinei aflat între liniile de umplere negre ale unui tub pentru transportul eșantioanelor de urină sau absența unui tampon într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt.

Controalele pozitive trebuie să producă teste cu următoarele rezultate:

Control	RLU total (x1000)	Rezultat CT	Rezultat GC
Control pozitiv, control CT/negativ, GC	≥ 100 și < 3.000	Pozitiv	Negativ
Control pozitiv, control GC/negativ, CT	≥ 150 și < 3.000	Negativ	Pozitiv

1. Software-ul testului Aptima evaluează automat controalele conform criteriilor de mai sus, iar rezultatele vor fi reflectate în raportul rezultatelor.
2. Fiecare laborator ar trebui să implementeze proceduri corespunzătoare pentru control pentru conformitatea cu cerințele locale.
3. Există posibilitatea ca timpul monitorizării transferului aleatoriu, controalele negative să nu fie valide. Consultați *Performanța analitică* pentru rezultatele unui studiu analitic privind nivelul ridicat de transfer al analiților care a fost efectuat pentru a demonstra controlul nivelului de transfer pe sistemul Panther.

### C. Control pentru pregătirea eșantionului (opțional)

Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul pozitiv, controlul negativ/GC, CT furnizate în trusă se comportă asemănător controalelor din etapele de captură, amplificare și

deteție din cadrul testului și trebuie incluse în fiecare procesare cu testul. Dacă se dorește, controalele pentru distrugerea celulelor și stabilizarea ARN-ului în mediile de transport corecte (soluția PreservCyt, STM) pot fi testate în conformitate cu cerințele organizațiilor de acreditare sau procedurilor de laborator individuale corespunzătoare. Eșantioanele cunoscute ca fiind pozitive pot servi drept controale fiind pregătite și testate împreună cu eșantioanelor necunoscute. Eșantioanele utilizate drept controale de pregătire trebuie depozitate, manipulate și testate conform prospectului din ambalaj. Controalele pentru pregătirea eșantioanelor trebuie interpretate la fel ca în cazul eșantioanelor provenite din testele pacienților. Consultați *Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient*.

#### D. Rezultatele testelor pacienților

- În cazul în care controalele din cadrul oricărei procesări nu produce rezultatele anticipate, rezultatele testului efectuat cu eșantioanele prelevate de la pacient din cadrul aceleiași procesări nu trebuie raportate.
- Rezultatele eșantioanelor tip tampon, eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și ale eșantioanelor de urină (consultați Notele de mai jos).

##### a. Rezultate inițiale

<b>CT poz.</b>	Pozitiv pentru CT ARNr.
<b>CT neg.</b>	Presupus negativ pentru CT ARNr.
<b>CT echiv.</b>	Mostra trebuie testată din nou.
<b>GC poz.</b>	Pozitiv pentru GC ARNr.
<b>GC neg.</b>	Presupus negativ pentru ARNr GC.
<b>GC echiv.</b>	Mostra trebuie testată din nou.
<b>Nevalid</b>	Mostra trebuie testată din nou.

##### b. Rezultatele testelor repetate

<b>CT poz.</b>	Pozitiv pentru CT ARNr.
<b>CT neg.</b>	Presupus negativ pentru ARNr CT.
<b>CT echiv.</b>	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou.
<b>GC poz.</b>	Pozitiv pentru GC ARNr.
<b>GC neg.</b>	Presupus negativ pentru ARNr GC.
<b>GC echiv.</b>	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou.
<b>Nevalid</b>	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou

#### Note

- Se recomandă să aveți grijă atunci când luați în considerare datele de performanță pentru interpretarea rezultatelor cu Aptima Combo 2 Assay pentru persoanele asimptomatice sau orice persoană din cadrul populațiilor cu nivel scăzut de prevalență.
- Primul rezultat valid pentru fiecare analit este rezultatul care trebuie raportat.
- Un rezultat negativ nu exclude prezența unei infecții cu CT sau GC deoarece rezultatele depind de prelevarea corectă a eșantioanelor, absența factorilor de inhibare și un volum ARNr suficient pentru dectție. Rezultatele testului pot fi afectate de prelevarea sau depozitarea necorespunzătoare a eșantioanelor, erorile tehnice sau amestecarea eșantioanelor.
- Așa cum se întâmplă în cazul tuturor metodelor care nu utilizează culturi, un eșantion cu rezultat pozitiv obținut de la un pacient, după tratamentul terapeutic nu poate fi interpretat ca indicând prezența unei infecții cu CT sau GC viabile.
- Un tampon prelevat vaginal este tipul de eșantion recomandat pentru pacientele care sunt suspecte clinic de infecție gonococică sau cu Chlamydia (30).
- Dacă se prelevează atât un tampon pentru Papanicolau, cât și endocervical, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt trebuie prelevat înainte de eșantionul tip tampon prelevat endocervical.

## Limitări

- A. Utilizarea acestui test este limitată la personalul care a fost instruit cu privire la procedură. Nerespectarea instrucțiunilor din acest prospect poate duce la rezultate eronate.
- B. Efectele utilizării tamponului, spălăturilor și a variabilelor pentru prelevarea eșantioanelor nu au fost evaluate privind impactul asupra detecției CT sau GC.
- C. Prelevarea de eșantioane vaginale pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt cu tampon pentru prelevare vaginală nu este concepută pentru a înlocui examinările cervicale și eșantioanele prelevate endocervical pentru diagnosticarea infecțiilor urogenitale la femei. Pacientele pot avea cervicită, uretrită, infecții ale aparatului urinar sau infecții vaginale pe seama altor cauze sau infecții coexistente cu alți agenți.
- D. Testul Aptima Combo 2 nu este destinat evaluării în cazuri de suspiciuni de abuz sexual sau pentru alte indicații medico-legale.
- E. Rezultatele fiabile depind de prelevarea corectă a eșantioanelor. Întrucât sistemul de transport utilizat pentru acest test nu permite evaluarea microscopică a caracterului adecvat al eșantionului, instruirea clinicienilor în vederea tehnicilor de prelevare corectă a eșantioanelor fiind necesară. Consultați prospectul din ambalajul trusei pentru prelevarea eșantioanelor Hologic corespunzătoare.
- F. Succesul sau nereușita terapeutică nu poate fi determinată cu testul Aptima Combo 2 având în vedere că acidul nucleic poate persista după o terapie antimicrobiană corespunzătoare.
- G. Rezultatele Aptima Combo 2 Assay trebuie interpretate împreună cu alte date clinice și de laborator aflate la dispoziția medicului.
- H. Un rezultat negativ nu exclude o posibilă infecție, deoarece rezultatele depind de prelevarea corectă a eșantioanelor. Rezultatele testelor pot fi afectate de prelevarea incorectă a eșantioanelor, erorile tehnice, amestecarea eșantioanelor sau nivelurile de analiți inferioare limitei de detecție a analizei.
- I. Aptima Combo 2 Assay asigură rezultate calitative. Prin urmare, nu se poate obține o corelație între amplitudinea unui semnal de testare pozitiv și numărul de organisme dintr-un eșantion.
- J. Performanța trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima nu a fost evaluată pentru testarea aceluiași eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt atât înainte, cât și după prelucrarea testului Papanicolau ThinPrep.
- K. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt prelucrate cu alte instrumente decât procesorul ThinPrep nu au fost evaluate pentru utilizarea cu testele Aptima.
- L. Eșantioanele tip tampon colectate vaginal de către pacient reprezintă o opțiune pentru screeningul femeilor atunci când examinarea pelviană nu este altfel indicată.
- M. Aplicația pentru eșantioanele tip tampon prelevate de către pacientă vaginal este limitată la unitățile clinice unde este disponibilă asistență/consiliere pentru a explica procedurile și precauțiile.
- N. Aptima Combo 2 Assay nu a fost validat pentru utilizarea cu eșantioanele prelevate de către pacienți la domiciliu.

- O. Performanța sistemului Panther nu a fost evaluată la altitudini de peste 6561 feet (2000 m).
- P. Nu există nicio dovadă privind degradarea acizilor nucleici în soluția PreservCyt. Dacă un eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt are un număr mai redus de materie celulară CT și GC, poate apărea distribuția neuniformă a acestei materii celulare. De asemenea, comparativ cu prelevarea directă cu mediul pentru transportul tampoanelor Aptima, volumul suplimentar al soluției PreservCyt conduce la o mai mare diluție a materialului mostrei. Acești factori pot afecta capacitatea de detecție a numărului mai redus de organisme prezent în materialul prelevat. Dacă rezultatele negative ale eșantionului nu corespund impresiei clinice, poate fi necesar un nou eșantion.
- Q. Clienții trebuie să valideze în mod independent un proces de transfer LIS.
- R. Eșantioanele de urină prelevate din primul jet la femei sunt acceptabile, însă pot detecta cu până la 10% mai puține infecții CT/GC comparativ cu eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și endocervical (5).

## Valori preconizate

## Prevalență

Prevalența infecției cu CT și GC la populațiile de pacienți depinde de factorii de risc, cum ar fi vârsta, sexul, prezența simptomelor, tipul de metodă clinică și sensibilitatea testului utilizat pentru detecția infecțiilor. Un rezumat al pozitivității celor trei rezultate ale infecției cu CT și GC, așa cum este determinată de testul Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, este prezentat în Tabelele 1, 2, 3 și 4 pentru patru studii clinice din mai multe centre/unitate clinică și per ansamblu.

*Tabel 1: Studiul clinic 1. Pozitivitatea infecțiilor cu CT și GC, determinată de testul Aptima Combo 2 pe tampoanele prelevate din uretra masculină, tampoanele vaginale, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și eșantioanele tip tampon prelevate endocervical de unitatea clinică*

Unitate	% pozitivitate (nr. pozitive/nr. testate cu rezultate valide)											
	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)
Toate	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 = tampon prelevat vaginal de către clinician, FS = tampon endocervical feminin, MS = tampon prelevat din uretra masculină, PCyt = eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PVS = tampon prelevat vaginal de către pacient.

Tabel 2: Studiul clinic 1 și studiul clinic 2. Pozitivitatea infecțiilor cu CT și GC, determinată de testul Aptima Combo 2 în mostrele de urină la bărbați/unitate clinică

Unitate	% pozitivitate (nr. pozitive/nr. testate cu rezultate valide)		
	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>Toate</b>	9,9 (178/1802)	3,2 (58/1802)	1,2 (22/1802)

Notă. Pozitivitatea CT și GC a fost estimată utilizând mostrele de urină prelevate de la bărbați simptomatici din Studiul clinic 2 și mostrele de urină prelevate de la bărbați asimptomatici din ambele studii.

Tabel 3: Studiul clinic 3. Pozitivitatea infecțiilor cu CT și GC, determinată de testul Aptima Combo 2 în mostrele de urină prelevate de la femei/unitate clinică

Unitate	% pozitivitate (nr. pozitive/nr. testate cu rezultate valide)		
	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>Toate</b>	6,7 (172/2580)	0,7 (18/2580)	0,4 (10/2580)

Tabel 4: Studiul clinic 4. Pozitivitatea infecțiilor cu CT și GC, determinată de testul Aptima Combo 2 în mostrele de urină prelevate rectal și din gât/unitate clinică

Unitate	% pozitivitate (nr. pozitive/nr. testate cu rezultate valide)					
	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>Toate</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 = tampon rectal, TS = tampon prelevat din gât

Notă. Pozitivitatea CT și GC a fost estimată folosind mostre prelevate pe tamponare rectale și din gât de la subiecți simptomatici și asimptomatici din Studiul clinic 4.

### Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice

Valorile predictive pozitive și negative (PPV și NPV) ale testului Aptima Combo 2 pentru diferitele rate de prevalență ipotetice sunt prezentate în Tabel 5 pentru fiecare tip de eșantion. Pentru fiecare tip de eșantion, PPV și NPV sunt obținute pentru rate de prevalență ipotetice diferite, pe baza estimărilor de sensibilitate și specificitate din cele trei studii clinice desfășurate în mai multe centre (consultați Tabelele 6, 8, 12 și 14).



Tabel 5: Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice/tip de eșantion

Tipul eșantioanelor	Prevalență ipotetică (%)	Detectie CT		Detectie GC	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Tampon prelevat vaginal de către clinician/tampon prelevat vaginal de către pacient	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
Eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție 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
Tampon prelevat endocervical feminin	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
Tampon prelevat din uretra masculină	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
Eșantioane de urină masculine	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
Tampon rectal	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

Tabel 5: Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice/tip de eșantion (continuare)

Tipul eșantioanelor	Prevalență ipotetică (%)	Detectie CT		Detectie GC	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Tampon din gât	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

Notă. Performanța testului Aptima Combo 2 a fost estimată pe baza rezultatelor pentru eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, eșantionul tip tampon prelevat endocervical feminin și mostra prelevată pe tampon din uretra masculină din Studiul clinic 1; a rezultatelor pentru mostrele de urină prelevate de la bărbați simptomatici din Studiul clinic 2; a rezultatelor pentru mostrele de urină prelevate de la bărbați asimptomatici din Studiile clinice 1 și 2 și a rezultatelor pentru eșantioanele tip tampon prelevate rectal și din gât și Studiul clinic 4.

## Performanța clinică

Investigațiile clinice inițiale pentru determinarea sensibilității, specificității și valorilor predictive ale testului Aptima Combo 2 au fost realizate cu sistemul DTS semi-automatizat. Testul a fost apoi integrat pe un sistem Tigris DTS complet automatizat și ulterior migrat către sistemul Panther complet automatizat.

Un studiu clinic derulat în mai multe centre (17) a fost realizat folosind sistemul DTS, pentru investigarea sensibilității și specificității testului, folosind tampoanele prelevate endocervical și eșantioanele de urină prelevate de la paciente. Rezultatele testului Aptima Combo 2 au fost comparate cu starea pacientului infectat pentru un număr de 1.391 de pacienți pentru detecția CT și de 1.484 de pacienți pentru detecția GC.

Pentru detecția CT, sensibilitatea și specificitatea tampoanelor endocervicale au fost de 94,2% (CI 95%: 90,1–97,0%) și, respectiv, de 97,6% (CI 95%: 96,6–98,4%). Comparativ, sensibilitatea și specificitatea eșantioanelor de urină au fost de 94,7% (CI 95%: 90,7–97,3%) și, respectiv, de 98,9% (CI 95%: 98,1–99,4%).

Pentru detecția GC, sensibilitatea și specificitatea tampoanelor endocervicale au fost de 99,2% (CI 95%: 95,7–100%) și, respectiv, de 98,7% (CI 95%: 98,0–99,3%). Comparativ, sensibilitatea și specificitatea eșantioanelor de urină au fost de 91,3% (CI 95%: 85,0–95,6%) și, respectiv, de 99,3% (CI 95%: 98,6–99,6%).

Studiile clinice ulterioare efectuate pentru investigarea performanței testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther sunt descrise în detaliu în cele ce urmează.

Au fost efectuate patru studii clinice. Performanța clinică a testului Aptima Combo 2 a fost estimată pentru tampoanele prelevate din uretra masculină, tampoanele vaginale, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și eșantioanele tip tampon prelevate endocervical din Studiul clinic 1, pentru eșantioanele de urină masculine din Studiul clinic 2, pentru eșantioanele de urină feminine din Studiul clinic 3 și pentru tamponul rectal și din gât din Studiul clinic 4.

### **Studiul clinic 1. Studiu clinic privind eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, eșantionul tip tampon prelevat endocervical feminin și eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină<sup>2</sup>**

S-a efectuat un studiu clinic prospectiv, derulat în mai multe centre, pentru a stabili caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther. Eșantioanele au fost prelevate de la bărbați (n=580) și femei (n=1332), cu și fără simptome, înscriși la 7 unități clinice din SUA diferite din punct de vedere geografic și etnic, incluzând clinici de obstetrică și ginecologie, de planificare familială, sănătate publică și STD. Subiecții au fost clasificați ca simptomatici dacă aceștia au raportat simptome. Subiecții au fost clasificați ca asimptomatici dacă aceștia nu au raportat simptome. Dintre cei 580 de subiecți de sex masculin, niciunul a avut vârsta <18 ani, 72 au avut vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani, 201 au avut vârsta cuprinsă între 21 și 25 de ani și 307 au avut vârsta >25 de ani. Dintre cei 1332 de subiecți de sex feminin, 11 au avut vârsta cuprinsă între 14 și 15 ani, 59 au avut vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani, 319 au avut vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani, 401 au avut vârsta cuprinsă între 21 și 25 de ani și 542 au avut vârsta >25 de ani.

2 Studiul a inclus testarea cu testul Aptima Combo 2 pe sistemul Panther a mostrelor de urină masculine care nu au fost incluse în rezultatele inițiale de performanță din cauza prevalenței reduse a GC în populația de studiu.

Fiecărui subiect de sex masculin i s-au prelevat până la 2 eșantioane (1 eșantion tip tampon prelevat din uretră și 1 probă de urină din primul jet, în această ordine) și fiecărui subiect de sex feminin i s-au recoltat până la 4 eșantioane (1 de urină, din primul jet, 1 tampon prelevat vaginal, 1 eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și 1 tampon prelevat endocervical, în această ordine). Toate eșantioanele au fost prelevate de către clinician, cu excepția eșantioanelor de urină și a aproximativ jumătate dintre eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, care au fost prelevate de către subiect la clinică. Aproximativ jumătate dintre eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt au fost prelevate cu un dispozitiv tip perie, iar jumătate au fost prelevate cu spatula și perie citologică. Mostrele au fost pregătite pentru testarea cu Aptima conform instrucțiunilor din prospectul din ambalajului trusei de prelevare a eșantioanelor Aptima corespunzătoare.

Toate mostrele evaluabile (567 de tampoane prelevate din uretra masculină, 580 de eșantioane de urină masculine, 1319 de eșantioane tip tampon prelevate vaginal, 1330 de eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și 1310 de eșantioane tip tampon prelevate endocervical) au fost testate cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, conform instrucțiunilor din prospectul din ambalaj. Mostrele au fost apoi împărțite între mai multe laboratoare (două externe și unul intern). Mostrele cu rezultate inițiale nevalide, echivoce sau cu erori au fost retestate. Optsprezece (18) tampoane prelevate din uretra masculină, 25 de eșantioane tip tampon prelevate vaginal, 1 eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și 37 de eșantioane tip tampon prelevate endocervical au avut rezultate finale nevalide și au fost excluse din analize. Majoritatea rezultatelor s-au datorat unui volum insuficient al mostrei. Un eșantion tip tampon prelevat vaginal și 1 eșantion tip tampon prelevat endocervical au avut rezultate CT finale echivoce și 1 eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și 1 tampon prelevat endocervical au avut rezultate GC finale echivoce și au fost excluse din analize.

Eșantioanele de tampoane prelevate din uretra masculină, cele de urină masculine și feminine și eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt au fost testate folosind teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru stabilirea stării pacientului infectat. Algoritmul stării de infectare a utilizat rezultatele a două tipuri de eșantioane și două NAAT de referință. Subiecții au fost clasificați ca infectați dacă a fost obținut un rezultat pozitiv la fiecare dintre cele două NAAT de referință. Pentru subiecții de sex feminin, dacă rezultatele pozitive NAAT au apărut doar în eșantioanele de urină și nu și în eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, subiectul a fost clasificat drept infectat; cu toate acestea, pentru evaluarea celorlalte tipuri de eșantioane care nu sunt prelevate din urină, eșantioanele au fost considerate drept neinfectate. Subiecții care nu au putut fi clasificați drept infectați sau neinfecțați au fost excluși din analizele de performanță.

De asemenea, mostrele de urină masculine testate cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther au fost excluse din analizele de performanță din cauza prevalenței reduse a GC la populația de studiu, cu precădere în cazul pacienților asimptomatici.

## Studiul clinic 2. Studiu clinic privind eșantionul de urină masculin

S-a efectuat un studiu clinic prospectiv, derulat în mai multe centre, pentru a stabili caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther pe eșantioanele de urină masculine. Eșantioanele au fost prelevate de la bărbați simptomatici și asimptomatici (n=1492), înscriși la 13 centre clinice de cercetare din SUA diferite din punct de vedere geografic și etnic, precum și din clinici de planificare familială, sănătate publică, sănătate masculină și STD. Subiecții au fost clasificați ca simptomatici dacă aceștia au raportat simptome. Subiecții au fost clasificați ca asimptomatici dacă aceștia nu au raportat simptome. Dintre cei 1492 de subiecți înscriși, doar 14 au fost retrași.

Au fost prelevate două eșantioane de la fiecare subiect (1 tampon uretral și 1 probă de urină din primul jet, în această ordine). Eșantioanele uretrale au fost prelevate pe tampon de către clinician, iar eșantioanele de urină au fost prelevate de către subiect la clinică. Eșantioanele de urină de la fiecare subiect au fost procesate prin împărțirea în mai multe mostre pentru testarea CT/GC cu NAAT diferite, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de prelevare a eșantioanelor adecvate. Mostrele de urină masculine pentru testarea cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther au fost împărțite unui număr de trei laboratoare externe.

Toate cele 1478 de mostre de urină masculine de la subiecții neretrași au fost testate cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalaj testului Aptima Combo 2. Mostrele cu rezultate inițiale nevalide, echivoce sau cu erori au fost retestate. O mostră de urină masculină a avut un rezultat final nevalid și a fost exclusă din analize. Rezultatul nevalid s-a datorat volumului insuficient al mostrei. Dintre cei 1477 de subiecți de sex masculin rămași, 46 au avut vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani, 155 au avut vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani, 524 au avut vârsta cuprinsă între 21 și 30 de ani, 279 au avut vârsta cuprinsă între 31 și 40 de ani, iar 473 au avut vârsta >40 de ani.

Eșantioanele tip tampon prelevate din uretra masculină și cele de urină au fost testate cu NAAT aprobate, pentru stabilirea stării de infectare. Algoritmul stării de infectare a utilizat rezultatele pentru tamponurile uretrale și mostrele de urină dintr-un NAAT CT și GC de referință și rezultatele pentru mostrele de urină din două NAAT CT și GC de referință suplimentare, pentru a genera patru rezultate de referință pentru fiecare analit. Subiecții au fost clasificați ca infectați dacă a fost obținut un rezultat pozitiv la cel puțin două dintre cele NAAT de referință. Subiecții care nu au putut fi clasificați drept infectați sau neinfecțați au fost excluși din analizele de performanță; 1 subiect a prezentat o stare de infectare cu CT nedeterminată și a fost exclus din analizele de performanță pentru detecția CT.

### Studiul clinic 3. Studiu clinic privind eșantionul de urină

S-a efectuat un studiu clinic retrospectiv, care a utilizat rezultatele și mostrele de urină feminine dintr-un studiu prospectiv anterior, derulat în mai multe centre, pentru a stabili caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther pe eșantioanele de urină feminine. Eșantioanele au fost prelevate de la femei simptomatice și asimptomatice (n=2640) înscrise de la 17 centre clinice din SUA diferite din punct de vedere geografic și etnic, inclusiv clinici de planificare familială, clinici ale spitalelor universitare și clinici de sănătate publică. Subiecții au fost clasificați ca simptomatici dacă aceștia au raportat simptome. Subiecții au fost clasificați ca asimptomatici dacă aceștia nu au raportat simptome. Dintre cei 2640 de subiecți înscrși, doar 42 au fost retrași.

Pentru fiecare subiect, au fost utilizate trei eșantioane (1 probă de urină din primul jet și 2 eșantioane tip tampon prelevate vaginal, în această ordine). Eșantioanele de urină au fost prelevate de către subiect la clinică, iar eșantioanele tip tampon prelevate vaginal au fost recoltate de către clinician. Eșantioanele de urină de la fiecare subiect au fost procesate prin împărțirea în mai multe mostre pentru testarea CT/GC cu NAAT diferite, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de prelevare a eșantioanelor adecvate. Mostrele de urină feminine pentru testarea cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther au fost împărțite unui număr de trei laboratoare externe.

Mostrele de urină feminine au fost testate cu NAAT aprobate, pentru obținerea unui rezultat pe baza unui algoritm de comparație cu factori compoziți (CCA). CCA a utilizat rezultatele pentru mostrele de urină din până la trei NAAT CT și GC de referință pentru a genera rezultate de referință pentru fiecare analit. Subiecții au fost clasificați drept pozitivi dacă 2 din 3 rezultate ale NAAT de referință au fost pozitive și negativi dacă 2 din 3 rezultate ale NAAT de referință au fost negative. Subiecții care nu au putut fi clasificați drept pozitivi sau negativi conform CCA au fost excluși din analizele de performanță.

Dintre cei 2598 de subiecți neretrași, 2581 au avut mostre de urină testate cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul testului Aptima Combo 2. Șaptesprezece subiecți au avut mostre de urină retrase sau neprelevate (fără rezultate pentru CT și GC la testul Aptima Combo 2 [pe sistemul Panther]). Mostrele cu rezultate inițiale nevalide, echivoce sau cu erori au fost retestate. Toate cele 2581 de mostre au avut rezultate finale valide, după retestarea necesară. Pentru o mostră s-a înregistrat un al doilea rezultat CT echivoc, iar pentru o altă mostră s-a înregistrat un al doilea rezultat GC echivoc.

Dintre cei 2581 de subiecți cu rezultate valide la testul Aptima Combo 2 (pe sistemul Panther), 2580 de subiecți au avut o stare concludentă a factorului comparativ compozit CT și/sau GC și au putut fi evaluate din punctul de vedere al performanței; pentru un subiect s-a detectat o stare a factorului comparativ compozit necunoscută atât pentru CT, cât și pentru GC și nu a putut fi evaluat. Un subiect evaluabil a avut un rezultat CT final echivoc (rezultat GC negativ) și un subiect evaluabil a avut un rezultat GC final echivoc (rezultat CT negativ). Dintre cei 2580 de subiecți evaluabili, 47 au avut vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani, 346 au avut vârsta cuprinsă între 18 și 20 ani, 1350 au avut vârsta cuprinsă între 21 și 30 de ani, 550 au avut vârsta cuprinsă între 31 și 40 de ani și 287 au avut vârsta >40 de ani.

Dintre cei 2580 de subiecți evaluabili, 2572 au fost evaluabili la analizele de performanță pentru detecția CT (inclusiv unul cu un rezultat final echivoc). Ceilalți 8 subiecți au prezentat o stare necunoscută a factorului comparativ compozit pentru CT. Dintre cei 2580 de subiecți evaluabili, 2579 au fost evaluabili la analizele de performanță pentru detecția GC (inclusiv unul cu un rezultat final echivoc). Ceilalți subiecți au prezentat o stare necunoscută a factorului comparativ compozit pentru GC. Mostrele cu rezultate finale echivoce au fost clasificați ca rezultate fals-negative pentru CCA (47).

În plus, pe eșantioanele de urină feminine au fost detectate cu 8,3% mai puține infecții CT față de eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și vaginal și cu 12,9% mai puține infecții GC față de eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și cu 15,2% mai puține infecții GC decât pe eșantioanele tip tampon prelevate endocervical la compararea pe baza algoritmului stării pacientului infectat (PIS).

#### **Studiul clinic 4. Studiu clinic privind eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal**

S-a efectuat un studiu clinic prospectiv, derulat în mai multe centre, pentru a stabili caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther pe eșantioane tip tampon prelevate din gât și pe eșantioane tip tampon prelevate rectal. Eșantioanele au fost prelevate de la femei și bărbați cu și fără simptome, în 9 centre diferite geografic și etnic diverse din SUA, incluzând clinici de screening și management BTI, de planing familial, clinici medicale pentru studenți, femei și de management HIV, precum și clinici axate pentru persoanele lesbiene, gay, bisexuale și transgender (LGBT). Subiecții au fost clasificați ca simptomatici la prelevarea din gât/rectal dacă aceștia au raportat simptome specifice regiunii anatomice. Dintre cei 2767 de subiecți înscriși, 8 nu au finalizat vizita de prelevare și nu au fost trimise eșantioane ale acestora spre testare, pentru 167 s-au testat mostrele, însă au fost excluși din cauza modificărilor de temperatură care au compromis integritatea eșantioanelor și pentru 1 nu s-a testat nicio mostră din cauza unei erori.

Dintre cei 2591 de subiecți neexcluși cu cel puțin o mostră testată, 181 au avut vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani, 565 au avut vârsta cuprinsă între 21 și 25 de ani și 1845 au avut vârsta >25 de ani.

Până la opt eșantioane au fost prelevate de către clinician de la fiecare subiect: 4 eșantioane tip tampon prelevate din gât și 4 eșantioane tip tampon prelevate rectal, în ordine aleatorie. Eșantioanele au fost procesate pentru testarea CT/GC cu Aptima Combo 2 și diferite NAAT, conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei de prelevare a eșantioanelor corespunzătoare.

Rezultatele ale până la trei NAAT de referință – aprobate pentru detecția infecției CT/GC urogenitale și validate pentru utilizarea pe eșantioanele prelevate din gât și rectal – au fost utilizate pentru stabilirea stării de infectare a regiunii anatomice (ASIS) în fiecare regiune anatomică, pentru fiecare subiect. ASIS s-a determinat pe baza rezultatelor testelor pe același tip de mostră. Subiecții au fost clasificați drept infectați dacă s-a obținut un rezultat pozitiv la cel puțin două NAAT de referință și ca neinfecțați dacă cel puțin 2 dintre rezultatele de referință au fost negative; a treia referință (de diferențiere) s-a utilizat doar în cazul unor discordanțe între primele 2 rezultate de referință.

Un număr total de 5500 de mostre au fost testate cu Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, inclusiv probele de la 167 de subiecți cu rezultate excluse din cauza modificărilor de temperatură. Mostrele au fost transmise către două laboratoare externe. Centrele au fost instruite să retesteze mostrele cu rezultate inițiale nevalide, echivoce sau eronate. Dintre cele 5500 de mostre testate, 2 (0,04%) au avut rezultate inițiale nevalide, iar 30 (0,55%) au avut rezultate echivoce pentru CT sau GC. Ambele probe cu rezultate inițiale nevalide au fost retestate; o probă a fost negativă la CT și GC la retestare, iar cealaltă a fost nevalidă la retestare. Dintre cele 30 de mostre cu rezultate inițiale echivoce, 5 nu au fost retestate, 14 au avut rezultate echivoce la retestare, 5 au avut rezultate negative la retestare, 5 au avut rezultate pozitive la retestare și 1 a fost nevalidă la retestare.

Dintre cei 2591 de pacienți neexcluzi cu cel puțin un tip de mostră testată, următoarele mostre au fost excluse din analizele de performanță: 6 mostre prelevate din gât au fost excluse din evaluările de performanță pentru CT (4 nu au fost testate cu Aptima Combo 2 și 2 au avut ASIS nevalid/nedeterminat); 12 mostre prelevate din gât au fost excluse din evaluările de performanță pentru GC (4 fără niciun rezultat raportat pentru Aptima Combo 2, 3 cu rezultate finale echivoce ale testului Aptima Combo 2 și 5 cu ASIS nevalid/nedeterminat); 29 de mostre prelevate rectal au fost excluse din evaluările de performanță pentru CT (2 mostre nu au fost colectate, 1 cu rezultate nevalide pentru testul Aptima Combo 2, 9 nu au fost testate cu Aptima Combo 2, 12 au avut rezultate finale echivoce la testul Aptima Combo 2 (dintre care 2 au avut ASIS nedeterminat) și 5 cu ASIS nevalid/nedeterminat); și 22 de eșantioane tip tampon prelevate rectal au fost excluse din evaluările de performanță pentru GC (2 mostre nu au fost prelevate, 1 cu rezultate nevalide pentru testul Aptima Combo 2, 9 netestate cu Aptima Combo 2, 5 cu rezultate finale echivoce la testul Aptima Combo 2 și 5 cu ASIS nevalid/nedeterminat).

### Rezultatele privind performanța *Chlamydia trachomatis*

Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT au fost estimate pentru fiecare tip de eșantion și sunt prezentate în Tabelele 6, 7 și 8, incluzând date din cele patru studii clinice. Algoritmii stării de infectare a fost diferit în cele patru studii (a se vedea Tabelele 18 - 23 pentru algoritmii stării de infectare cu CT). Tabelul 6 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV pentru testul Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența CT (în funcție de starea de infectare) în mostrele de urină și eșantioanele uretrale tip tampon masculine, precum și în eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și eșantioanele PCyt feminine.

Tabel 7 prezintă concordanța procentuală pozitivă (PPA) și concordanța procentuală negativă (NPA) ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT, conform CCA pentru probele de urină feminine.

Tabel 8 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența CT pe baza ASIS aferentă eșantioanelor tip tampon prelevate din gât și eșantioanelor tip tampon prelevate rectal.

Tabel 6: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT pe eșantioanele feminine și masculine

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = interval de încredere, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FN = fals-negativ, FP = fals pozitiv, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, MS = eșantion tip tampon uretral masculin, MU = eșantion urină masculin, NPV = valoare predictivă negativă, PCyt = eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină, eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical sunt din Studiul clinic 1. Rezultatele pentru mostrele de urină masculine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 2, iar rezultatele pentru mostrele de urină prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiile clinice 1 și 2.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

Tabel 7: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT în mostrele de urină feminine

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

AC2 = testul Aptima Combo 2, CCA = algoritm de comparație cu factori compoziți, CI = interval de încredere, FU = eșantion de urină feminin, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele de urină feminine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 3.

<sup>2</sup> Include rezultate echivoce ale testului AC2 Panther. Rezultatele echivoce pentru testarea AC2 sunt considerate nedeterminate; se recomandă prelevarea unui alt eșantion.

<sup>3</sup> CI scor.

Tabel 8: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT în eșantioanele tip tampon prelevate rectal și eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = interval de încredere, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, NPV = valoare predictivă negativă, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, RS = eșantion tip tampon prelevat rectal, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv, TS = eșantion tip tampon prelevat din gât.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele tip tampon prelevate rectal și din gât sunt din Studiul clinic 4.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

<sup>4</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,4% (10/2572). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 89,5% (197/220), CI 95%: 84,8% - 92,9% și specificitatea = 98,7% (2322/2352), CI 95%: 98,2% - 99,1).

Tabel 9 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV pentru testul Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența CT (în funcție de starea de infectare) în mostrele de urină și eșantioanele uretrale tip tampon masculine, precum și în eșantioanele tip tampon prelevate vaginal,



eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și eșantioanele PCyt feminine după starea simptomatică. Prevalența CT a fost mai mare la bărbații și femeile cu simptome, comparativ cu subiecții asimptomatici.

Tabel 10 prezintă PPA și NPA ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT, conform CCA pentru probele de urină feminine după starea simptomatică.

Tabel 11 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima Combo 2 pentru CT pe baza ASIS aferentă eșantioanelor tip tampon prelevate din gât și eșantioanelor tip tampon prelevate rectal după starea simptomatică. Prevalența CT a fost mai mare la subiecții simptomatici, comparativ cu cei asimptomatici.

**Tabel 9: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT după starea simptomatică pe eșantioanele feminine și masculine**

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Stare simptomatică	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = asimptomatic, CI = interval de încredere, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, MS = eșantion tip tampon uretral masculin, MU = eșantion urină masculin, NPV = valoare predictivă negativă, PCyt = eșantion Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, Sym = simptomatic, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină, eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical sunt din Studiul clinic 1. Rezultatele pentru mostrele de urină masculine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 2, iar rezultatele pentru mostrele de urină prelevate de la subiecți asimptomatici sunt din Studiile clinice 1 și 2.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

Tabel 10: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT după starea simptomatică pe eșantioanele de urină feminin

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Stare simptomatică	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPA (CI 95%) <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 = testul Aptima Combo 2, Asym = asimptomatic, CCA = algoritm de comparație cu factori compoziți, CI = interval de încredere, FU = eșantion de urină feminin, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă, Sym = simptomatic.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele de urină feminin prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 3.

<sup>2</sup> Include rezultate echivoce ale testului AC2 Panther. Rezultatele echivoce pentru testarea AC2 sunt considerate nedeterminate; se recomandă prelevarea unui alt eșantion.

<sup>3</sup> CI scor.

<sup>4</sup> 2/2 subiecți au avut rezultate CT pozitive la mostra tip tampon prelevată vaginal în ambele NAAT de referință.

<sup>5</sup> 38/1267 subiecți au avut cel puțin un rezultat CT pozitiv la mostra tip tampon prelevată vaginal conform unui NAAT de referință; unul sau mai multe rezultate de referință pentru mostrele tip tampon prelevate vaginal nu au fost disponibile la 11/1267; 1218/1267 subiecți au avut rezultate de referință negative la eșantioanele tip tampon prelevate vaginal.

<sup>6</sup> 1/3 subiecți au avut rezultate CT pozitive la mostra tip tampon prelevată vaginal în ambele NAAT de referință; 2/3 subiecți au avut rezultate CT negative la mostra tip tampon prelevată vaginal în ambele NAAT de referință.

<sup>7</sup> 20/1124 subiecți au avut cel puțin un rezultat CT pozitiv la mostra tip tampon prelevată vaginal conform unui NAAT de referință; unul sau mai multe rezultate de referință pentru mostrele tip tampon prelevate vaginal nu au fost disponibile pentru 11/1124; 1093/1124 subiecți au avut rezultate de referință negative la eșantioanele tip tampon prelevate vaginal.

Tabel 11: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT după starea simptomatică în eșantioanele tip tampon prelevate rectal și eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Problema Stare	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = interval de încredere, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, NPV = valoare predictivă negativă, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, RS = eșantion tip tampon prelevat rectal, Sym = simptomatic, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv, TS = eșantion tip tampon prelevat din gât.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele tip tampon prelevate rectal și din gât sunt din Studiul clinic 4.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

<sup>4</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,5% (1/191). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 95,8% (23/24), CI 95%: 79,8% - 99,3% și specificitatea = 98,2% (164/167), CI 95%: 94,9% - 99,4%.

<sup>5</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,4% (9/2381). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 88,8% (174/196), CI 95%: 83,6% - 92,5% și specificitatea = 98,8 (2158/2185), CI 95%: 98,2% - 99,1%.

### Rezultate privind performanța *Neisseria gonorrhoeae*

Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC au fost estimate pentru fiecare tip de eșantion și sunt prezentate în Tabelele 12, 13 și 14, incluzând date din cele patru studii clinice. Algoritmii stării de infectare a fost diferit în cele patru studii (a se vedea Tabelele 24 - 29 pentru algoritmii stării de infectare cu GC). Tabel 12 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV pentru testul Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența GC (în funcție de starea de infectare) în mostrele de urină și eșantioanele uretrale tip tampon masculine, precum și în eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și eșantioanele PCyt feminine.

Tabel 13 prezintă PPA și NPA ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC, conform CCA pentru probele de urină feminine.

Tabel 14 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența GC pe baza ASIS aferentă eșantioanelor tip tampon prelevate rectal și eșantioanelor tip tampon prelevate din gât.

**Tabel 12: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC pe eșantioanele feminine și masculine**

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = interval de încredere, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FN = fals-negativ, FP = fals pozitiv, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, MS = eșantion tip tampon uretral masculin, MU = eșantion urină masculin, NPV = valoare predictivă negativă, PCyt = eșantion Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, eșantionul tip tampon prelevat endocervical și eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină sunt din Studiul clinic 1. Rezultatele pentru mostrele de urină masculine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 2, iar rezultatele pentru mostrele de urină prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiile clinice 1 și 2.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

**Tabel 13: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC în mostrele de urină feminine**

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

AC2 = testul Aptima Combo 2, CCA = algoritm de comparație cu factori compoziți, CI = interval de încredere, FU = eșantion de urină feminin, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele de urină feminine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 3.

<sup>2</sup> Include rezultate echivoce ale testului AC2 Panther. Rezultatele echivoce pentru testarea AC2 sunt considerate nedeterminate; se recomandă prelevarea unui alt eșantion.

<sup>3</sup> CI scor.

Tabel 14: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC în eșantioanele tip tampon prelevate rectal și eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <sup>3</sup>
<b>RS</b>	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)
<b>TS</b>	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 = interval de încredere, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, NPV = valoare predictivă negativă, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, RS = eșantion tip tampon prelevat rectal, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv, TS = eșantion tip tampon prelevat din gât.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele tip tampon prelevate rectal și din gât sunt din Studiul clinic 4.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

<sup>4</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,2% (5/2574). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 96,5% (192/199), CI 95%: 92,9% - 98,3% și specificitatea = 99,3% (2359/2375), CI 95%: 98,9% - 99,6%.

<sup>5</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,1% (3/2582). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 96,1% (195/203), CI 95%: 92,4% - 98,0% și specificitatea = 98,8% (2351/2379), CI 95%: 98,3% - 99,2%.

Tabel 15 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV pentru testul Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența GC (în funcție de starea de infectare) în mostrele de urină și eșantioanele uretrale tip tampon masculine, precum și în eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, eșantioanele tip tampon prelevate vaginal și eșantioanele PCyt feminine după starea simptomatică. Prevalența GC a fost mai mare la bărbații cu simptome, însă similară la femeile simptomatice și asimptomatice.

Tabel 16 prezintă PPA și NPA ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția CT, conform CCA pentru probele de urină feminine după starea simptomatică.

Tabel 17 prezintă sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția și prevalența GC pe baza ASIS aferentă eșantioanelor tip tampon prelevate din gât și eșantioanelor tip tampon prelevate rectal după starea simptomatică. Prevalența GC a fost mai mare la subiecții simptomatici, comparativ cu cei asimptomatici.

Tabel 15: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC după starea simptomatică pe eșantioanele feminine și masculine

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Stare simptomatică	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = asimptomatic, CI = interval de încredere, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, MS = eșantion tip tampon uretral masculin, MU = eșantion urină masculin, NPV = valoare predictivă negativă, PCyt = eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, Sym = simptomatic, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru eșantionul tip tampon prelevat vaginal, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, eșantionul tip tampon prelevat endocervical feminin și eșantionul tip tampon prelevat din uretra masculină sunt din Studiul clinic 1.

Rezultatele pentru mostrele de urină masculine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 2, iar rezultatele pentru mostrele de urină prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiile clinice 1 și 2.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

Tabel 16: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC după starea simptomatică pe eșantioanele de urină feminin

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Stare simptomatică	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- <sup>2</sup>	% PPA (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPA (CI 95%) <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 = testul Aptima Combo 2, Asym = asimptomatic, CCA = algoritm de comparație cu factori compoziți, CI = interval de încredere, FU = eșantion de urină feminin, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă, Sym = simptomatic.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele de urină feminine prelevate de la subiecți simptomatici sunt din Studiul clinic 3.

<sup>2</sup> Include rezultate echivoce ale testului AC2 Panther. Rezultatele echivoce pentru testarea AC2 sunt considerate nedeterminate; se recomandă prelevarea unui alt eșantion.

<sup>3</sup> CI scor.

<sup>4</sup> 5/1363 subiecți au avut cel puțin un rezultat GC pozitiv la mostra tip tampon prelevată vaginal conform unui NAAT de referință; unul sau mai multe rezultate de referință pentru mostrele tip tampon prelevate vaginal nu au fost disponibile pentru 11/1363; 1347/1363 subiecți au avut rezultate de referință negative la eșantioanele tip tampon prelevate vaginal.

<sup>5</sup> 6/1187 subiecți au avut cel puțin un rezultat GC pozitiv la mostra tip tampon prelevată vaginal conform unui NAAT de referință; unul sau mai multe rezultate de referință pentru mostrele tip tampon prelevate vaginal nu au fost disponibile pentru 11/1187; 1170/1187 subiecți asimptomatici au avut rezultate de referință negative la eșantioanele tip tampon prelevate vaginal.

Tabel 17: Caracteristicile de performanță ale testului Aptima Combo 2 pentru detecția GC după starea simptomatică în eșantioanele tip tampon prelevate rectal și eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Tipul de eșantion <sup>1</sup>	Problema Stare	n	TP	FP	TN	FN	% prev.	% sensibilitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% specificitate (CI 95%) <sup>2</sup>	% PPV (CI 95%) <sup>3</sup>	% NPV (CI 95%) <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 = interval de încredere, FN = fals negativ, FP = fals pozitiv, NPV = valoare predictivă negativă, PPV = valoare predictivă pozitivă, Prev = prevalență, RS = eșantion tip tampon prelevat rectal, Sym = simptomatic, TN = adevărat negativ, TP = adevărat pozitiv, TS = eșantion tip tampon prelevat din gât.

<sup>1</sup> Rezultatele pentru mostrele tip tampon prelevate rectal și din gât sunt din Studiul clinic 4.

<sup>2</sup> CI scor.

<sup>3</sup> CI 95% PPV calculat din CI 95% exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95% exact din raportul de probabilitate negativă.

<sup>4</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,5% (1/193). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 97,4% (38/39), CI 95%: 86,8% - 99,5% și specificitatea = 100% (154/154), CI 95%: 97,6% - 100%.

<sup>5</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,2% (4/2381). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 96,3% (154/160), CI 95%: 92,1% - 98,3% și specificitatea = 99,3% (2205/2221), CI 95%: 98,8% - 99,6%.

<sup>6</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,7% (2/305). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 100% (39/39), CI 95%: 91,0% - 100% și specificitatea = 98,5% (262/266), CI 95%: 96,2% - 99,4%.

<sup>7</sup> Rezultatele echivoce au fost excluse; procentul rezultatelor echivoce este de 0,04% (1/2277). Dacă toate rezultatele echivoce sunt considerate rezultate discordante (de ex., fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea = 95,1% (156/164), CI 95%: 90,7% - 97,5% și specificitatea = 98,9% (2089/2113), CI 95%: 98,3% - 99,2%.

### Tabele privind starea de infectare cu *Chlamydia trachomatis*

Frecvența rezultatelor testelor pe baza NAAT de referință și a sistemului investigațional Panther este rezumată în Tabelele 18 - 23 pentru CT.

Tabel 18: Studiul clinic 1. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate vaginal feminine, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și mostrele tip tampon prelevate endocervical

Starea de infectare cu CT	Rezultatele testului							Stare simptomatică	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infectat	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Infectat	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Infectat	+	+	+	+	+	+	NA	3	0
Infectat	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Infectat	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Infectat	+	+	+	+	NA	+	+	1	1
Infectat	+	+	+	+	NA	+	NA	2	1
Infectat	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Infectat	+	-	+	+	NA	+	NA	0	1
Infectat	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Infectat	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Infectat	+	-	+	-	NA	+	+	0	1
Infectat	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Infectat	+	NA	+	NA	-	+	-	0	1
Infectat <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Infectat <sup>1</sup>	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Infectat <sup>1</sup>	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Neinfectat	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Neinfectat	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Neinfectat	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Neinfectat	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Neinfectat	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	+	-	NA	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Neinfectat	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Neinfectat	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Neinfectat	-	-	-	-	+	-	NA	2	0
Neinfectat	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Neinfectat	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Neinfectat	-	-	-	-	-	-	NA	29	8
Neinfectat	-	-	-	-	-	NA	-	1	0
Neinfectat	-	-	-	-	NA	-	-	17	4
Neinfectat	-	-	-	-	NA	-	NA	8	1
Neinfectat	-	NA	-	-	-	-	-	8	6
Neinfectat	-	NA	-	-	-	-	NA	0	1
Neinfectat	NA	-	-	-	-	-	-	0	1
Neinfectat	NA	-	-	-	-	-	NA	1	0
Neinfectat	NA	-	-	-	NA	-	+	1	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = asimptomatic, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, FU = eșantion de urină feminin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, PCyt = eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, Sym = simptomatic, Tigris = sistemul Tigris DTS.

<sup>1</sup> Pentru evaluarea altor eșantioane decât cele de urină, eșantioanele au fost considerate neinfectate.

Tabel 19: Studiul clinic 1. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon uretrale masculine

Starea de infectare cu CT	Rezultatele testului					Stare simptomatică	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infectat	+	+	+	+	+	50	37
Infectat	+	+	+	+	NA	4	1
Infectat	+	+	+	-	+	2	0
Infectat	+	-	+	+	+	4	2
Infectat	+	-	+	-	+	3	2
Neinfectat	+	+	-	-	-	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	+	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	-	1	1
Neinfectat	-	-	+	-	-	3	2
Neinfectat	-	-	-	+	-	1	1
Neinfectat	-	-	-	-	+	1	2
Neinfectat	-	-	-	-	-	173	262
Neinfectat	-	-	-	-	NA	10	9
Neinfectat	NA	-	-	-	NA	1	2

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = asimptomatic, DTS = sisteme DTS, MS = eșantion tip tampon prelevat din uretra masculină, MU = eșantion de urină masculin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, Sym = simptomatic, Tigris = sistem Tigris DTS.

Tabel 20: Studiul clinic 1 și studiul clinic 2. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele de urină masculine

Starea de infectare cu CT	Rezultatele testului						Stare simptomatică		
	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		
Studiul clinic 1									
Infectat	+	+	+	+			+		38
Infectat	+	-	+	+			+		2
Infectat	+	-	+	-			-		2
Studiul clinic 2									
Infectat	+	+			+	+	+	73	66
Infectat	+	+			+	+	-	2	1
Infectat	+	+			+	-	+	0	1
Infectat	+	+			+	NA	+	0	1
Infectat	+	+			-	+	+	3	0
Infectat	+	+			-	+	-	0	1
Infectat	+	-			+	+	+	4	0
Infectat	+	-			+	+	-	3	0
Infectat	+	=			-	+	-	0	1
Infectat	-	+			+	+	+	5	4
Studiul clinic 1									
Neinfectat	+	+	-	-			-		1
Neinfectat	+	-	-	-			-		2
Neinfectat	-	-	+	-			-		2



Tabel 20: Studiul clinic 1 și studiul clinic 2. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele de urină masculine (continuare)

Starea de infectare cu CT	Rezultatele testului						Stare simptomatică		
	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		
Neinfestat	-	-	-	+			+		1
Neinfestat	-	-	-	-			-		273
Neinfestat	NA	-	-	-			-		2
Studiul clinic 2									
Neinfestat	+	-			-	-	-	1	6
Neinfestat	-	+			-	-	+	0	1
Neinfestat	-	-			+	-	+	1	0
Neinfestat	-	-			+	-	-	0	2
Neinfestat	-	-			-	-	-	388	874
Neinfestat	-	-			-	=	-	0	1
Neinfestat	-	-			-	NA	-	10	18
Neinfestat	-	-			NA	-	-	1	2
Neinfestat	-	NA			-	-	-	2	0
Neinfestat	NA	-			-	-	-	4	0

AC2 = test Aptima Combo 2, ACT = test Aptima CT, Asym = asimptomatic, MS = eșantion tip tampon prelevat din uretra masculină, MU = eșantion de urină masculin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, Sym = simptomatic, Tigris = sistem Tigris DTS.

Simbolul de egal (=) reprezintă un rezultat echivoc.

<sup>1</sup> Mostrele prelevate uretral și de urină masculine au fost testate cu Aptima Combo 2 pe sisteme DTS în Studiul clinic 1 și pe sistemul Tigris DTS în Studiul clinic 2.

<sup>2</sup> Mostrele prelevate uretral și de urină masculine au fost testate cu Aptima CT pe sistemul Tigris DTS în Studiul clinic 1.

<sup>3</sup> Mostrele de urină masculine au fost testate cu două NAAT aprobate de FDA pentru CT în Studiul clinic 2.

Notă. Datele subiecților de sex masculin din Studiul clinic 1 sunt combinate cu datele din Studiul clinic 2.

Tabel 21: Studiul clinic 3. Starea comparatorului compozit CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele de urină feminine

Starea comparatorului compozit	Rezultatele testului				Stare simptomatică	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Pozitiv	+	+	NR	+	101	61
Pozitiv	+	+	NR	-	1	0
Pozitiv	+	+	NR	=	0	1
Pozitiv	+	-	+	+	4	4
Pozitiv	-	+	+	+	3	0
Pozitiv	=	+	+	+	1	0
Negativ	-	+	-	+	1	0
Negativ	-	+	-	-	3	1
Negativ	-	-	NR	+	1	3
Negativ	-	-	NR	-	1261	1119
Negativ	-	NA	-	-	1	1
Negativ	NA	-	-	-	2	3

Asym = asimptomatic, FU = eșantion de urină feminin, NA = rezultat indisponibil, NR = nu este necesar, AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă rezultatul echivoc final.

Tabel 22: Studiul clinic 4. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate rectal

Stare de infectare rectal	Rezultatele testului				rectal Stare simptomatică	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infectat	+	+	+	+	0	3
Infectat	+	+	+	-	0	6
Infectat	+	+	+	=	0	3
Infectat	+	+	-	=	0	1
Infectat	+	+	N/A	+	21	148
Infectat	+	-	+	+	1	13
Infectat	+	-	+	-	0	7
Infectat	+	NR	+	+	0	2
Infectat	-	+	+	+	1	7
Infectat	-	+	+	-	1	4
Infectat	-	+	+	=	0	1
Infectat	NR	+	+	+	0	1
Neinfectat	+	-	-	+	0	2
Neinfectat	+	-	-	-	1	4
Neinfectat	-	+	-	+	0	1
Neinfectat	-	+	-	-	1	10
Neinfectat	-	-	+	+	2	9
Neinfectat	-	-	+	=	0	2
Neinfectat	-	-	-	+	0	10
Neinfectat	-	-	-	-	0	2
Neinfectat	-	-	-	=	0	2
Neinfectat	-	-	N/A	-	158	2062
Neinfectat	-	NR	-	-	0	47
Neinfectat	NR	-	-	+	0	1
Neinfectat	NR	-	-	-	4	33
Neinfectat	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Asym = asimptomatic, N/A = nu se aplică, NR = rezultatul nu este disponibil, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă un rezultat echivoc.

Tabel 23: Studiul clinic 4. Starea de infectare cu CT pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Stare de infectare în gât	Rezultatele testului				Stare simptomatică (gât)	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infectat	+	+	+	+	0	1
Infectat	+	+	+	-	0	2
Infectat	+	+	-	-	0	1
Infectat	+	+	=	-	0	1
Infectat	+	+	N/A	+	8	31
Infectat	+	-	+	+	1	4
Infectat	+	-	+	-	0	1
Infectat	+	NR	+	-	0	1
Neinfectat	+	-	-	+	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	0	3
Neinfectat	-	+	-	+	0	1
Neinfectat	-	+	-	-	0	2
Neinfectat	-	-	+	+	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	1	4
Neinfectat	-	-	-	-	1	6
Neinfectat	-	-	N/A	-	295	2202
Neinfectat	-	=	-	-	0	1
Neinfectat	-	NR	-	-	0	6
Neinfectat	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Asym = asimptomatic, N/A = nu se aplică, NR = rezultatul nu este disponibil, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă un rezultat echivoc.

### Tabele privind starea de infectare *Neisseria gonorrhoeae*

Frecvența rezultatelor testelor pe baza NAAT de referință și a sistemului investigational Panther este rezumată în Tabelele 24 - 29 pentru GC.

**Tabel 24: Studiul clinic 1. Starea de infectare cu GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate vaginal feminine, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și mostrele tip tampon prelevate endocervical**

Starea de infectare cu GC	Rezultatele testului							Stare simptomatică	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infectat	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Infectat	+	+	+	+	+	+	NA	1	0
Infectat	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Infectat	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Infectat	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Infectat	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Infectat	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Neinfectat	+	NA	-	-	-	=	-	0	1
Neinfectat	-	-	NA	NA	+	-	+	0	1
Neinfectat	-	-	NA	NA	+	-	-	3	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	+	-	NA	1	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	-	+	1	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	-	-	736	429
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	-	=	1	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	-	NA	32	9
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	NA	-	1	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	NA	-	-	18	6
Neinfectat	-	-	NA	NA	NA	-	NA	10	3

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = asimptomatic, CVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către clinician, FS = eșantion tip tampon prelevat endocervical feminin, FU = eșantion de urină feminin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, PCyt = eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, PVS = eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient, Sym = simptomatic, Tigris = sistemul Tigris DTS. Simbolul egal (=) reprezintă un rezultat echivoc după repetarea testului.

**Tabel 25: Studiul clinic 1. Starea de infectare cu GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon uretrale masculine**

Starea de infectare cu GC	Rezultatele testului					Stare simptomatică	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infectat	+	+	+	+	+	30	2
Infectat	+	+	+	+	NA	0	1
Infectat	+	-	+	-	+	1	1
Infectat	NA	+	NA	+	NA	1	0
Neinfectat	-	-	NA	NA	-	205	307
Neinfectat	-	-	NA	NA	NA	14	9

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = asimptomatic, DTS = sisteme DTS, MS = eșantion tip tampon prelevat din uretra masculină, MU = eșantion de urină masculin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, Sym = simptomatic.

Tabel 26: Studiul clinic 1 și studiul clinic 2. Starea de infectare cu GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele de urină masculine

Starea de infectare cu GC	Rezultatele testului						Stare simptomatică		
	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		
Studiul clinic 1									
Infectat	+	+	+	+			+		3
Infectat	+	-	+	-			-		1
Studiul clinic 2									
Infectat	+	+			+	+	+	63	4
Infectat	+	+			+	NA	+	1	1
Infectat	-	+			+	-	+	0	1
Infectat	NA	+			+	+	+	2	0
Studiul clinic 1									
Neinfectat	-	-	NA	NA			+		2
Neinfectat	-	-	NA	NA			-		314
Studiul clinic 2									
Neinfectat	+	-			-	-	-	2	4
Neinfectat	-	+			-	-	+	0	1
Neinfectat	-	-			+	-	-	6	2
Neinfectat	-	-			-	+	-	1	0
Neinfectat	-	-			-	-	+	1	1
Neinfectat	-	-			-	-	-	407	945
Neinfectat	-	-			-	NA	-	9	19
Neinfectat	-	-			NA	-	-	1	2
Neinfectat	-	NA			-	-	-	2	0
Neinfectat	NA	-			-	-	-	2	0

AC2 = test Aptima Combo 2, AGC = test Aptima GC, Asym = asimptomatic, DTS = sisteme DTS, MS = eșantion tip tampon prelevat din uretra masculină, MU = eșantion de urină masculin, NA = rezultat indisponibil, Panther = sistem Panther, Sym = simptomatic.

<sup>1</sup> Mostrele tip tampon prelevate uretral și de urină masculine au fost testate cu Aptima Combo 2 pe sisteme DTS în Studiul clinic 1 și pe sistemul Tigris DTS în Studiul clinic 2.

<sup>2</sup> Mostrele tip tampon prelevate uretral și de urină masculine au fost testate cu testul GC Aptima pe sistemele DTS în Studiul clinic 1.

<sup>3</sup> Mostrele de urină masculine au fost testate cu două NAAT aprobate de FDA pentru GC în Studiul clinic 2.

Notă. Datele subiecților de sex masculin din Studiul clinic 1 sunt combinate cu datele din Studiul clinic 2.

Tabel 27: Studiul clinic 3. Starea comparatorului compozit GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele de urină feminine

Starea comparatorului compozit	Rezultatele testului				Stare simptomatică	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Pozitiv	+	+	NR	+	19	9
Pozitiv	=	+	+	=	1	0
Negativ	-	-	NR	-	1360	1183
Negativ	-	NA	-	-	1	1
Negativ	NA	-	-	-	2	3

Asym = asimptomatic, FU = eșantion de urină feminin, NA = rezultat indisponibil, NR = nu este necesar, AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă rezultatul echivoc final.

Tabel 28: Studiul clinic 4. Starea de infectare cu GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate rectal

Stare de infectare rectal	Rezultatele testului				Rectal Stare simptomatică	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infectat	+	+	+	+	1	0
Infectat	+	+	+	-	0	1
Infectat	+	+	+	=	1	0
Infectat	+	+	-	-	0	2
Infectat	+	+	-	=	0	1
Infectat	+	+	N/A	+	34	137
Infectat	+	-	+	+	2	11
Infectat	+	-	+	-	0	2
Infectat	-	+	+	+	1	5
Infectat	NR	+	+	+	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	0	4
Neinfectat	-	+	-	+	0	1
Neinfectat	-	+	-	-	0	5
Neinfectat	-	-	+	+	0	8
Neinfectat	-	-	+	=	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	0	4
Neinfectat	-	-	-	-	0	5
Neinfectat	-	-	-	=	0	2
Neinfectat	-	-	N/A	-	148	2109
Neinfectat	-	NR	-	-	1	48
Neinfectat	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Asym = asimptomatic, N/A = nu se aplică, NR = rezultatul nu este disponibil, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă un rezultat echivoc.

Tabel 29: Studiul clinic 4. Starea de infectare cu GC pentru evaluarea performanței pe eșantioanele tip tampon prelevate din gât

Stare de infectare în gât	Rezultatele testului				Stare simptomatică (gât)	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infectat	+	+	+	+	1	3
Infectat	+	+	+	-	0	2
Infectat	+	+	-	-	0	4
Infectat	+	+	N/A	+	36	135
Infectat	+	-	+	+	2	14
Infectat	+	-	+	-	0	2
Infectat	+	NR	+	+	0	2
Infectat	-	+	+	+	0	2
Neinfectat	+	-	-	+	0	4
Neinfectat	+	-	-	-	1	15
Neinfectat	+	-	-	=	1	0
Neinfectat	-	+	-	+	0	2
Neinfectat	-	+	-	-	0	4
Neinfectat	-	+	-	=	1	0
Neinfectat	-	-	+	+	2	3
Neinfectat	-	-	+	=	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	0	14
Neinfectat	-	-	-	-	1	7
Neinfectat	-	-	N/A	-	260	2049
Neinfectat	-	NR	-	-	0	5
Neinfectat	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = test Aptima Combo 2 pe sistemul Panther, Asym = asimptomatic, N/A = nu se aplică, NR = rezultatul nu este disponibil, Sym = simptomatic.

Simbolul de egal (=) reprezintă un rezultat echivoc.

**Performanța clinică pe eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal de către pacient**

Eșantioanele prelevate din gât și rectal de către pacient au fost evaluate în literatura științifică și s-a constatat că au performanțe similare cu eșantioanele prelevate din gât și rectal de către clinician (1, 14, 15, 18, 29, 38).

**Distribuția RLU a controalelor Aptima Combo 2**

Distribuția valorilor RLU pentru controalele Aptima Combo 2 este prezentată în Tabelul 30 din toate procesările valide ale sistemului Panther efectuate în timpul Studiului clinic 1, Studiului clinic 2, Studiului clinic 3 și Studiului clinic 4.

Tabel 30: Distribuția RLU a controalelor Aptima Combo 2

Control	statistic	RLU total (x1000)			
		Studiul clinic 1	Studiul clinic 2	Studiul clinic 3	Studiul clinic 4
Control pozitiv, control CT/negativ, GC	N	66	23	41	96
	Maxim	1335	1258	1577	1464
	Mediană	1081,5	1135,0	1091,0	1164,0
	Minim	624	910	771	824
	% CV	11,2	7,5	13,5	8,4
Control pozitiv, control GC/negativ, CT	N	66	23	41	96
	Maxim	1241	1311	1308	1137
	Mediană	1172,0	1174,0	1060,0	983,5
	Minim	1063	1082	905	817
	% CV	3,2	4,9	8,9	8,4

**Studiul clinic privind acordul pentru panouri**

Studiul clinic privind acordul pentru panouri a evaluat echivalența între versiunile originale și cele actualizate ale Aptima Combo 2 Assay utilizând 20 de panouri clinice CT/GC pregătite care conțin între 0 și 2.500 IFU/ml de CT de tip sălbatic, între 0 și 500 IFU/ml de variantă finlandeză a *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) și între 0 și 125.000 CFU/ml de GC în eșantioanele de urină. Fiecare din cele 20 de panouri au fost testate în triplicat, în cadrul a două procesări pe zi, pe trei sisteme Panther, de către doi operatori utilizând trei loturi de reactivi, timp de șase zile. Tabel 31 Afișează acordurile procentuale cu rezultatele CT și GC anticipate pentru cele două versiuni ale Aptima Combo 2 Assay.



**Tabel 31: Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC în legătură cu versiunea originală și actualizată a Aptima Combo 2**

Concentrația panoului cu membri			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC UFC/ml	Original AC2 Rezultat anticipat	Original AC2% Acord	Actualizat AC2 Rezultat anticipat	Actualizat Acord AC2%	Original AC2 Rezultat anticipat	Original AC2% Acord	Actualizat AC2 Rezultat anticipat	Actualizat Acord AC2%
0	0	0	Neg.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0	12,5	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	125	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	1.250	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	125.000	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0,25	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2,5	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
25	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2.500	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,02	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,05	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,2	0	Neg.	98,2%	Poz.	100%	Neg.	99,1%	Neg.	100%
0	500	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2,5	0	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
25	0	1.250	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2.500	0	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2,5	0	125.000	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	500	125	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0,05	125.000	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2.500	500	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%

\* Echivalenții IFU au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

## Performanța analitică

### Studiu privind sensibilitatea analitică

#### Eșantioane urogenitale

Sensibilitatea analitică a *Chlamydia Trachomatis* (limitele de detecție) a fost determinată prin testarea diluțiilor de organisme CT în cadrul testului Aptima Combo 2. Afirmația sensibilității analitice pentru test ese de 1 IFU/test (7,25 IFU/tampon, 9,75 IFU/ml pentru eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, 5,0 IFU/ml de urină). Cu toate acestea, s-au obținut rezultate pozitive pentru diluții mai mici de 1 IFU/test cu testul Aptima Combo 2 pentru următoarele 12 servotipuri: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a, și L3 (o pozitivitate  $\geq 95\%$  a fost observată pe mostrele cu concentrații CT de 1,89 IFU/ml).

Sensibilitatea analitică pentru FI-nvCT a fost determinată prin testarea diluțiilor cu transcripție *in vitro* din eșantioanele de urină negative, eșantioanele ThinPrep negative și eșantioanele matrice tip tampon simulate. Treizeci de replicare din fiecare diluție au fost testate pe sistemul Panther cu fiecare din cele trei loturi de reactivi din testul Aptima Combo 2 actualizat pentru un număr total de 90 de replicare per tip de eșantion. Sensibilitatea analitică a fost determinată ca fiind mai mică decât un IFU per test în cazul eșantioanelor de urină, ThinPrep și matrice tip tampon simulate. Capacitățile de detecție din versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay au fost confirmate în rândul mai multor variante CT.

Sensibilitatea analitică a *Neisseria gonorrhoeae* (limitele de detecție) a fost determinată prin testarea diluțiilor de organisme GC în cadrul testului Aptima Combo 2. Afirmația sensibilității analitice pentru test este de 50 celule/test (362 celule/tampon, 488 celule/ml de urină, 488 celule/ml pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, 250 celule/ml de urină). Cu toate acestea, s-au obținut rezultate pozitive pentru diluții mai mici de 50 celule/test pe Aptima Combo 2 pentru 30 de tulpini diferite de GC (o pozitivitate  $\geq 95\%$  s-a observat pe mostrele cu concentrații GC de 0,36 celule/ml).

#### Eșantioane prelevate extragenital

Limita de detecție de 95% pentru tamponurile prelevate extragenital cu testul Aptima Combo 2 a fost determinată pentru tamponurile prelevate din gât și rect. Două serotipuri CT (E și G) și doi izolați GC clinici au fost îmbogățite în grupurile cu aceste tamponuri. Panourile au fost testate pe două sisteme Panther utilizând un lot cu reactivi în cel puțin câte 20 de replicare, timp de peste opt zile.

Limita de detecție de 95% pentru eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal a fost de 0,007 IFU/ml pentru CT. Limita de detecție de 95% pentru eșantioanele tip tampon prelevate din gât și rectal a fost de 0,10 CFU/ml pentru GC.

### Studiul privind specificitatea analitică

S-a evaluat un număr total de 198 de organisme utilizând Aptima Combo 2 Assay în cadrul a două studii. Un studiu inițial a inclus 154 de izolați pentru cultură care conțineau 86 de organisme care pot fi izolate din aparatul urogenital și 68 de organisme suplimentare care reprezintă o secțiune transversală filogenetică a organismelor. Un studiu suplimentar privind mostrele prelevate extragenital a inclus 44 de microbi care se pot regăsi pe tamponurile prelevate extragenital. Organismele testate au inclus bacteriile, ciupercile, candida, paraziții și virusurile.

Specificitatea analitică a versiunii actualizate a Aptima Combo 2 Assay a fost evaluată utilizând un sub-set de microorganisme prezentat în Tabel 32 și Tabel 33. Cele 86 de microorganisme au fost testate constând, în principal, din tulpini virale, bacteriene și candida. Niciunul din microorganismele testate au fost raportate ca având un impact asupra performanței specificității analitice a versiunii actualizate a Aptima Combo 2 Assay.

### Eșantioane urogenitale

Acest studiu privind specificitatea analitică a fost efectuat pe sisteme DTS™. S-au evaluat un număr total de 154 de izolații pentru cultură utilizând testul Aptima Combo 2. Acești izolați conțineau 86 de organisme care pot fi izolate din aparatul urogenital și 68 de organisme suplimentare care reprezintă o secțiune transversală filogenetică a organismelor. Organismele testate au inclus bacteriile, ciupercile, candida, paraziții și virusurile. Toate organismele, cu excepția *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, și virusurile au fost testate la  $1,0 \times 10^6$  celule/test în STM. Organismele Chlamydia și Neisseria au fost testate în mediul cu soluție PreservCyt. *C. psittaci* și *C. pneumoniae* au fost testate la  $1,0 \times 10^5$  IFU/test. Virusurile au fost testate după cum urmează: (a) virusurile herpes simplex tip I și II:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (b) virusul papiloma uman tip 16:  $2,9 \times 10^6$  copii ADN/test și (c) citomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  celulele infectate în cultura de celule/test. Numai mostrele pentru CT și GC au produs rezultate pozitive în cadrul Aptima Combo 2 Assay. Lista organismelor testate este prezentată în Tabelul 32.

Tabel 32: Specificitatea analitică

Organism	Organism	Organism
<i>Xeroză Achromobacter</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>	Virus Herpes simplex tip I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus Herpes simplex tip II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Virus papiloma uman, tip 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella denitrificans</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>

„(n)” reprezintă numărul de tulpini testate.

Toate organismele testate au produs un rezultat negativ în cadrul Aptima Combo 2 Assay pe baza unui tip de profil cinetic și RLU.

Tabel 32: Specificitatea analitică (continuare)

Organism	Organism	Organism
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrup A	<i>Streptococcus mutans</i>
Citomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> serogrup B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrup C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrup D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrup Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrup W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

„(n)” reprezintă numărul de tulpini testate.

Toate organismele testate au produs un rezultat negativ în cadrul Aptima Combo 2 Assay pe baza unui tip de profil cinetic și RLU.

### Eșantioane prelevate extragenital

S-au evaluat în total 44 de microbi care se pot regăsi în eșantioanele prelevate extragenital folosind testul Aptima Combo 2 pe sistemul Panther. Organismele testate au inclus bacterii, paraziți și virusuri. Numai mostrele pentru CT și GC au produs rezultate pozitive în cadrul Aptima Combo 2 Assay. Lista organismelor testate este prezentată în Tabel 33.

Tabel 33: Microorganisme cu reactivitate încrucișată pentru eșantioanele prelevate din gât și rect

Organism	Organism	Organism
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Virus Metapneumo
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Virus Epstein-Barr	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Virus sincițial respirator
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	Virusul hepatitei B	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Virusul hepatitei C	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virusul gripal uman tip A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Virusul gripal uman tip B	Grup <i>Streptococcus anginosus</i>
Virus Cocksackie	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

## Substanțe cu potențial de interferență

### Eșantioane urogenitale

Performanța testului Aptima Combo 2 în prezența substanțelor cu potențial de interferență a fost testată pe sistemele DTS™, incluzând următoarele substanțe de interferență îmbogățite individual pe eşantioanele tip tampon și eşantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt: 10% sânge, gel contraceptiv, spermicid, cremă hidratantă, anestezic hemoroidal, ulei de corp, talc, cremă antifungică, lubrifianți de uz intim, spray de uz intim și leucocite ( $1,0 \times 10^6$  celule/ml). Toate au fost testate în vederea potențialului de interferență cu testul în absența și prezența CT și GC, la o valoare ARNr estimată echivalentă cu 1,0 CT IFU/test (5 fg/test) și 50 GC celule/test (250 fg/test). Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN–ARN estimat/celulele fiecărui organism.

Interferența sângelui a fost, de asemenea, evaluată pe sistemul Panther, iar rezultatele acestui test au indicat că sângele nu interferează cu performanța testului Aptima Combo 2.

### Eșantioane prelevate extragenital

Următoarele substanțe cu potențial de interferență au fost îmbogățite individual în STM și testate pe sistemul Panther: medicațiile pentru herpes, balsamul de buze, crema pentru hemoroizi, fecalele umane, produsele pentru calmarea tusei, pasta de dinți, apa de gură, laxativele tip supozitor, medicațiile antidiareice și antiacidele. Toate acestea au fost testate privind potențiala interferență cu testul în absența și prezența CT și GC ușor peste limita de detecție.

Nu s-a observat nicio interferență cu niciuna dintre substanțele testate în cele două studii de mai sus. Nu s-a observat niciun inhibitor în cadrul Aptima Combo 2 Assay.

## În cadrul studiului privind precizia de laborator

Precizia Aptima Combo 2 a fost evaluată la Hologic folosind sistemul Panther. Testul a fost efectuat folosind trei sisteme Panther și trei loturi de reactivi de dozare. Testarea a fost efectuată pe parcursul a 24 de zile.

Membrii panoului de reproductibilitate ale panoului au fost create folosind eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, urină și STM. Membrii panoului pozitiv au fost creați prin îmbogățirea organismelor CT și/sau GC la concentrațiile țintă prezentate în Tabel 34.

Pentru fiecare membru al panoului, Tabel 34 prezintă RLU mediu, între instrumente, între loturi, între procesări și variația totală ca SD și CV procentual. Este prezentat și acordul procentual cu rezultatul preconizat.

Tabel 34: Date privind precizia de laborator

Matrice	Concentrație țintă		Acord/N	Acord (%)	Medie RLU (x1000)	Între instrumente		Între loturi		Între procesări		În cadrul procesărilor		Total	
	CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
	(IFU/ml)	(CFU/ml)													
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
1000	125	96/96	100	2471	83,6	3,4	9,4	0,4	0,0	0,0	52,4	2,1	99,1	4,0	
Urină	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

Agmt = acord, CFU = unitate formatoare de colonii, CV = coeficient de variație, IFU = unitate formatoare de incluziuni, N = număr de mostre, PCyt = eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt, RLU = unitate relativă de lumină, SD = deviație standard, STM = mediu de transport pentru eșantioane.

Notă: Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. În acest caz, variabilitatea este setată la 0 conform măsurătorii cu devierea standard și % CV.

## Studii privind reproductibilitatea

Reproductibilitatea testului Aptima Combo 2 pe sistemul Panther a fost evaluată în cadrul a două studii diferite utilizând membrii ai panoului creați cu mediul de transport pentru eșantioane (STM) în Studiul privind reproductibilitatea 1 și utilizând membrii ai panoului creați cu eșantioane clinice de urină în Studiul privind reproductibilitatea 2.

### Studiul privind reproductibilitatea 1

Reproductibilitatea testului Aptima Combo 2 a fost evaluată cu membrii panoului creați folosind STM la trei laboratoare externe din SUA, cu sistemul Panther. Testarea a fost efectuată utilizând un lot de reactivi de dozare și un total de șase operatori (câte doi în fiecare centru). Testarea a fost efectuată pe parcursul a cel puțin 10 zile în fiecare locație. Membrii panoului negativ au

inclus STM, iar membrii panoului pozitiv au fost creați prin îmbogățirea STM cu lizat din organismele CT și/sau GC, pentru obținerea unor membri ai panoului cu concentrațiile țintă preconizate. Tabel 35 prezintă concentrațiile CT și GC pentru fiecare membru al panoului și media, deviația standard (SD) și coeficientul de variație (CV) al datelor RLU pentru fiecare membru al panoului între centre, între operatori, între zile, între procesări, în cadrul procesărilor și per total. Este prezentat și acordul procentual cu rezultatul preconizat. Doar mostrele cu rezultate valide au fost incluse în analiză.

Tabel 35: Datele studiului privind reproductibilitatea 1

Concentrație țintă		Acord/N	Acord (%)	RLU mediu (x1000)	Între centre		Între operatori		Între zile		Între procesări		În cadrul procesărilor		Total	
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

Agrmt = acord, CFU = unitate formatoare de colonii, CV = coeficient de variație, IFU = unitate formatoare de incluziuni, RLU = unitate relativă de lumină, SD = deviație standard.

Notă. Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. În acest caz, variabilitatea este setată la 0 conform măsurătorii cu devierea standard și % CV.

## Studiul privind reproductibilitatea 2

Reproductibilitatea testului Aptima Combo 2 a fost evaluată cu membrii panoului creați folosind eşantioane clinice de urină la două laboratoare externe din SUA și intern, cu sistemul Panther. Testarea a fost efectuată utilizând un lot de reactivi de dozare și un total de șase operatori (câte doi în fiecare centru). Testarea a fost efectuată pe parcursul a cel puțin 10 zile în fiecare locație. Membrii panoului negativ au inclus eşantioane negativă de urină, iar membrii panoului pozitiv au fost creați prin îmbogățirea cu lizat din organismele CT și/sau GC, pentru obținerea unor membri ai panoului cu concentrațiile țintă preconizate. Tabel 36 prezintă concentrațiile CT și GC pentru fiecare membru al panoului și media, SD și CV a datelor RLU pentru fiecare membru al panoului între centre, între operatori, între zile, între procesări, în cadrul procesărilor și per total. Este prezentat și acordul procentual cu rezultatul preconizat. Doar mostrele cu rezultate valide au fost incluse în analiză.

Tabel 36: Datele studiului privind reproductibilitatea 2

Concentrație țintă		Acord/N	Acord (%)	Medie RLU (x1000)	Între centre		Între operatori		Între zile		Între procesări		În cadrul procesărilor		Total	
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

Agrmt = acord, CFU = unitate formatoare de colonii, CV = coeficient de variație, IFU = unitate formatoare de incluziuni, RLU = unitate relativă de lumină, SD = deviație standard.

Notă. Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. În acest caz, variabilitatea este setată la 0 conform măsurătorii cu devierea standard și % CV.

## Studii privind transferul pentru sistemul Panther

Au fost efectuate două studii pentru evaluarea transferului pe sistemul Panther. În primul studiu, transferul a fost evaluat pentru mai multe procesări, pe trei sisteme Panther cu aproximativ 20% mostre GC cu titru ridicat dispersate între mostrele negative. Procesările au inclus grupuri de mostre pozitive cu nivel ridicat cu grupuri de mostre negative, precum și mostrele unice pozitive cu nivel ridicat dispersate în cadrul procesării. Mostrele cu titru ridicat au fost create utilizând ARNr GC îmbogățit în STM pentru a genera o concentrație finală echivalentă cu  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml. S-au efectuat cinci procesări pe fiecare dintre cele trei sisteme Panther. Transferul a fost calculat dintr-un total de 2938 de rezultate negative valide. Rata de transfer generală obținută conform acestui studiu a fost de 0% cu un interval de încredere 95% de 0 – 0,1%.

Al doilea studiu de transfer a fost efectuat pe un sistem Panther cu mostre pozitive GC cu titru ridicat (ARNr GC îmbogățit în STM la echivalentul a  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml) procesate alternativ cu mostre negative într-un format matriceal. S-au efectuat cinci procesări matriceale. Rata totală de transfer obținută în urma acestui studiu a fost de 0,74% (1/135 mostre negative).

## Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane

Acordul clinic privind eșantioanele între versiunea originală și cea actualizată a Aptima Combo 2 Assay a fost evaluat utilizând eșantioanele tip tampon rămase prelevate de la pacienții supuși screeningului pentru CT și/sau GC. Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat atât cu versiunea originală, cât și cu cea actualizată a Aptima Combo 2 Assay pe sistemul Panther. Tabel 37 și Tabel 38 prezintă acordul procentual pozitiv, negativ și general pentru CT și GC pentru cele 325 de eșantioane evaluate.



Tabel 37: Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane cu Chlamydia Trachomatis

AC2 Assay, versiune originală			
		CT pozitiv	CT negativ
AC2 Assay, versiune actualizată	CT pozitiv	49	3
	CT negativ	0	273

Acordul procentual pozitiv (I.Î. 95%): 100% (92,7% – 100%)  
 Acord procentual negativ (I.Î. 95%): 98,9% (96,9% – 99,6%)  
 Acordul procentual general (I.Î. 95%): 99,1% (97,3% – 99,7%)

Tabel 38: Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane cu Neisseria Gonorrhoeae

AC2 Assay, versiune originală			
		GC pozitiv	GC negativ
AC2 Assay, versiune actualizată	GC pozitiv	47	1
	GC negativ	0	275

Acordul procentual pozitiv (I.Î. 95%): 100% (92,4% – 100%)  
 Acord procentual negativ (I.Î. 95%): 99,6% (98,0% – 99,9%)  
 Acordul procentual general (I.Î. 95%): 99,7% (98,3% – 99,9%)

Două mostre cu rezultate GC echivoce au fost excluse din această analiză.

## Studii privind stabilitatea eșantioanelor

Stabilitatea următoarelor eșantioane a fost evaluată folosind sistemele DTS și/sau sistemul Tigris™ DTS.

### A. Eșantioane tip tampon prelevate endocervical

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevat endocervical au fost generate cu mostre negative comasate. Cinci mostre comasate au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Mostrele îmbogățite au fost ținute la 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate în duplicat în zilele 0, 20, 35, 60 și 90. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

### B. Eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt au fost generate cu mostre negative comasate pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt. Patru mostre comasate au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Mostrele pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt au fost ținute la 30 °C timp de 7 zile, după care s-a adăugat 1,0ml din mostră într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima. Mostrele îmbogățite au fost ținute la 4 °C, 10 °C și 30 °C. Mostrele depozitate la 4 °C și 10 °C au fost testate în duplicat în ziua 0, 6, 13, 26, 30 și 36. Mostrele stocate la 30 °C au fost testate în duplicat în ziua 0, 5, 8, 14 și 17. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și pentru GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

### C. Eșantioane tip tampon prelevate vaginal

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevate vaginal au fost generate cu mostre negative comasate. Cincisprezece eșantioane tip tampon prelevate vaginal comasate au fost îmbogățite cu CT și GC la

concentrații finale de 1,0IFU și, respectiv 50CFU per reacție. Mostrele îmbogățite au fost ținute la 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate utilizând un alicot în zilele 0, 20, 36, 73 și 114. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

#### D. Eșantioane de urină

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele de urină au fost generate cu câte zece mostre de urină negativă prelevate de la femei și de la bărbați. Mostrele de urină au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Două seturi de mostre de urină îmbogățite au fost ținute la 4 °C și 30 °C timp de 24 de ore înainte de a fi adăugate în mediul de transport pentru urină (UTM). Apoi, cele două seturi de mostre UTM au fost ținute la 4 °C și 30 °C și testate în triplicat în zilele 1, 5, 20 și 35. Toate mostrele au îndeplinit criteriile de acceptabilitate prespecificate atât pentru CT, cât și pentru GC în ziua 35.

#### E. Studiu privind stabilitatea eșantioanelor congelate suplimentar (la -20 °C)

Condițiile de depozitare prin congelare a eșantioanelor tip tampon prelevate endocervical, eșantioanelor tip tampon prelevate uretral, eșantioanelor tip tampon prelevate vaginal, eșantioanelor de urină feminine, eșantioanelor de urină masculine și eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt sunt la temperaturi cuprinse între -20 °C și -70 °C pentru până la 12 luni de la prelevare. Datele doveditoare pentru fiecare tip de eșantion au fost generate utilizând 90 de eșantioane negative. Dintre acestea, 30 de eșantioane au fost îmbogățite cu CT și, respectiv, GC la 1,0 IFU și 50 CFU per reacție; 30 de eșantioane au fost îmbogățite cu CT și GC la 0,1 IFU și, respectiv, 5 CFU per reacție; și 30 de eșantioane nu au fost îmbogățite. Eșantioanele în mediu de transport au fost depozitate congelate în decurs de 7 zile de la prelevare și testate în zilele 200 și 400. Eșantioanele au îndeplinit criteriile acordului de acceptabilitate de 95% cu rezultatele preconizate.

#### F. Studiul privind stabilitatea eșantioanelor prelevate extragenital

Datele care să susțină condițiile de depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevate extragenital au fost generate cu mostre tampon negative comasate. Eșantioanele comasate prelevate din gât și rect au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații ușor peste limita de detecție per fiecare tip de mostră tip tampon. Mostrele îmbogățite au fost ținute la -70 °C, -20 °C, 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate în ziua 0, 8, 15, 23, 36 și 60. Toate condițiile de testare au fost pozitive cel puțin 95% atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

## Bibliografie

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

25. **Johansen, T.B., et al.** The 'Finnish new variant of Chlamydia trachomatis' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
28. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* 10:173.
29. **Moncada, J., et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* 35:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
33. **Roberts, D.J., et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
34. **Schachter, J.,** 1985. *Chlamydiae* (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
37. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:753-757.
38. **Sexton, M.E., et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhoea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* 36:2666-2670.
40. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* 36:2356-2358.
41. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* 34:3072-3074.
42. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* 37:74-80.
43. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* 57:1040-1049.
44. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., et al.** Letter to the editor: *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
46. **Unemo, M., et al.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
47. **U.S. Food and Drug Administration.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

## Date de contact și istoricul versiunilor



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

Pentru adresa de e-mail și numărul de telefon ale Serviciului de asistență tehnică și de asistență pentru clienți specifice fiecărei țări, accesați [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Accidentele grave petrecute în raport cu dispozitivul în Uniunea Europeană trebuie raportate producătorului și autorității competente a Statului Membru în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris și siglele asociate sunt mărci comerciale și/sau mărci comerciale înregistrate ale Hologic, Inc. și/sau ale sucursalelor sale în Statele Unite și/sau în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect aparțin proprietarilor respectivi.

Este posibil ca acest produs să facă obiectul unuia sau mai multor brevete în S.U.A., identificate la adresa [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2001-2023 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-27745-3101 Rev. 001  
2023-09

Istoric revizuirii	Data	Descriere
AW-27745 Rev. 001	septembrie 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elaborarea instrucțiunilor noi de utilizare pentru testul Aptima Combo 2 AW-27745 Rev. 001 pentru conformitatea cu reglementările IVDR și va înlocui AW-19693.</li> <li>A fost actualizată utilizarea prevăzută prin eliminarea trimeriei la utilizarea pe sistemul Tigris DTS.</li> <li>Adăugarea Rezumatului siguranței și performanțelor.</li> <li>Actualizarea secțiunii Informații pericole UE.</li> <li>Actualizarea secțiunilor: Avertismente și precauții, Prelevarea și depozitarea eşantioanelor, Materiale necesare, dar disponibile separat, Sistemul Panther, Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient, Limitări, Performanța clinică, Performanța analitică și bibliografia.</li> <li>Actualizarea informațiilor de contact, inclusiv: Reprezentant CE, marcaj CE, reprezentant Australia și asistență tehnică.</li> <li>Diferite actualizări de stil și formatare.</li> </ul>