



Gennaio 2025

PartoSure[®] Test

Riepilogo di sicurezza e prestazioni

Versione 1



Per uso diagnostico in vitro



0197



TTDT-1-20-IVDR



QIAGEN Sciences LLC,
19300 Germantown Road,
Germantown,
MD 20874, Stati Uniti

R3

Riepilogo di sicurezza e prestazioni

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

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

Le informazioni che seguono sono destinate a utenti professionisti.

Revisione del documento: 03
Data di rilascio: gennaio 2025
Numero di riferimento del produttore per l'SSP: HB-3629-SPR

1. Informazioni generali e di identificazione del dispositivo	
1.1 Denominazione/i commerciale/i del dispositivo	PartoSure® Test
1.2 Nome e indirizzo del produttore	QIAGEN Sciences LLC, 19300 Germantown Road, Germantown, MD 20874, Stati Uniti
1.3 Numero di registrazione univoco (Single Registration Number, SRN) del produttore	US-MF-000014502

1.4 Identificativo unico del dispositivo (Unique Device Identification, UDI-DI) di base	4053228RPS0000000000001BT
1.5 Descrizione/testo della nomenclatura europea dei dispositivi medici (European Medical Device Nomenclature, EMDN)	W01020190
1.6 Classe di rischio del dispositivo	Classe C (Regola 3j e 4b)
1.7 Anno in cui è stato rilasciato il primo certificato relativo al dispositivo ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746	Nel 2024, PartoSure Test ha ricevuto la certificazione ai sensi del Regolamento UE 2017/746.
1.8 Rappresentante autorizzato, se applicabile; nome e numero di registrazione unico (Single Registration Number, SRN)	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Germania SRN: DE-MF-000004949

1.9 Organismo notificato e numero univoco di identificazione (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Germania SIN: TÜV: 0197
2. Destinazione d'uso del dispositivo	
2.1 Scopo previsto	<p>PartoSure Test è un test immunocromatografico qualitativo rapido, che non necessita di strumentazione, per il rilevamento in vitro di alfa-1-microglobulina placentare (PAMG-1) nelle secrezioni vaginali di donne in gravidanza utilizzando il tampone vaginale sterile fornito nel kit. Il dispositivo è concepito come aiuto per valutare rapidamente il rischio di parto pretermine che si possa verificare ≤ 7 giorni dal momento del prelievo del campione cervico-vaginale in donne in stato di gravidanza con segni e sintomi di travaglio pretermine precoce, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (≤ 3 cm), con prelievo di campione effettuato tra 20 settimane e 0 giorni e 36 settimane e 6 giorni di gestazione.</p> <p>PartoSure Test è destinato all'uso in ambito clinico da parte di professionisti sanitari qualificati e non è destinato all'autodiagnosi.</p>
2.2 Indicazioni e popolazione/i target	PartoSure Test è destinato all'uso su donne in stato di gravidanza con segni e sintomi di travaglio pretermine precoce, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (≤ 3 cm), con prelievo di campione effettuato tra 20 settimane e 0 giorni e 36 settimane e 6 giorni di gestazione.
2.3 Indicazione del fatto che si tratti di un dispositivo di test al point-of-care e/o di un dispositivo diagnostico di accompagnamento	PartoSure Test è un dispositivo di test al point-of-care. Non è un dispositivo diagnostico di accompagnamento.

2.4 Limitazioni e/o controindicazioni	<p>PartoSure Test deve essere usato solo in pazienti con segni e sintomi di travaglio pretermine.</p> <p>Occorre prestare attenzione a non contaminare il tampone o le secrezioni cervico-vaginali con lubrificanti intimi (ad esempio, lubrificante in gel K-Y®). Una percentuale superiore al 25% di lubrificanti intimi nel campione può interferire con l'assorbimento del campione sul tampone o con la reazione anticorpo-antigene di PartoSure Test e invalidare i risultati del test.</p> <p>Se si sospetta che la paziente abbia applicato un disinfettante topico (ad es., una crema a base di miconazolo nitrato) sull'area vaginale meno di 24 ore prima del prelievo del campione, attendere che siano trascorse 24 ore dall'applicazione, in quanto questi prodotti possono determinare risultati del test falsi negativi se la loro concentrazione nel campione è superiore al 32%.</p> <p>PartoSure Test non è destinato all'uso su donne con sanguinamento vaginale moderato od abbondante. La presenza di sanguinamento vaginale può contribuire alla difficoltà di interpretazione del risultato di PartoSure Test. L'analisi di un campione che presenta una concentrazione di sangue da moderata ad abbondante può determinare falsi positivi. Se all'esame visivo si riscontra una preoccupante presenza di sangue vaginale da moderato ad abbondante, si raccomanda di prelevare il campione dopo la cessazione dell'emorragia vaginale attiva.</p> <p>Se in un campione sono presenti concentrazioni di <i>Trichomonas vaginalis</i> superiori a 10^5 ufc/mL, potrebbero verificarsi falsi negativi.</p>
3. Descrizione del dispositivo	
3.1 Descrizione del dispositivo, comprese le condizioni di utilizzo	<p>a) Descrizione generale del dispositivo, inclusi lo scopo previsto e gli utenti previsti</p> <p>PartoSure Test è un test immunocromatografico qualitativo rapido, che non necessita di strumentazione, per il rilevamento in vitro di alfa-1-microglobulina placentare (PAMG-1) nelle secrezioni vaginali di donne in gravidanza utilizzando il tampone vaginale sterile fornito nel kit. Il dispositivo è concepito come aiuto per valutare rapidamente il rischio di parto pretermine che si possa verificare ≤ 7 giorni dal</p>

momento del prelievo del campione cervico-vaginale in donne in stato di gravidanza con segni e sintomi di travaglio pretermine, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (≤ 3 cm), con prelievo di campione effettuato tra 20 settimane e 0 giorni e 36 settimane e 6 giorni di gestazione.

PartoSure Test è destinato all'uso in ambito clinico da parte di professionisti sanitari qualificati e non è destinato all'autodiagnosi.

b) Descrizione del principio del metodo di esame o dei principi di funzionamento dello strumento

PartoSure Test utilizza i principi dell'immunocromatografia per individuare la presenza di PAMG-1 umana, una proteina rilasciata dalle cellule decidue nella cavità amniotica durante la gravidanza e presente nelle perdite cervico-vaginali quando il travaglio e il parto sono imminenti. PAMG-1 è stata selezionata come marker del parto pretermine grazie alle sue caratteristiche uniche, ad es. l'elevata presenza nel liquido amniotico, la scarsa presenza nel sangue e il livello di fondo estremamente basso nelle secrezioni cervico-vaginali quando la membrana fetale è completamente intatta.

PartoSure Test impiega anticorpi monoclonali altamente sensibili (M271 e M52) che rilevano livelli molto bassi di PAMG-1 presenti nelle secrezioni cervico-vaginali delle donne in gravidanza. La concentrazione di fondo di PAMG-1 è di circa 50-220 picogrammi (ossia 0,05-0,22 ng) per 1 mL di perdite vaginali di donne in gravidanza senza complicazioni. La sensibilità di cut-off del test è 13-18 volte superiore alla concentrazione massima di PAMG-1 di fondo.

Utilizzando il tampone sterile, si preleva un campione dalla vagina per 30 secondi. Il tampone contenente il campione raccolto viene quindi fatto ruotare nella fiala del solvente per 30 secondi, per poi essere eliminato. La striscia reattiva di PartoSure Test è quindi inserita nella fiala di solvente contenente il campione diluito. Il risultato del test può essere visualizzato dopo 5 minuti.

	<p>La presenza di entrambe le linee di test e di controllo indica un risultato positivo, mentre la presenza della sola linea di controllo indica un risultato negativo. L'assenza di entrambe le linee o la presenza della sola linea di test indica che il test non è valido e deve essere ripetuto.</p> <p>Non viene fornito il materiale per il trasporto, in quanto il dispositivo deve essere utilizzato nel luogo in cui viene raccolto il campione. Se il test deve essere eseguito in un'area diversa all'interno del sito in cui è stato raccolto il campione, quest'ultimo deve essere trasportato nel solvente in cui è stato eluito.</p> <p>In base alle regole di classificazione basate sul rischio definite nell'Allegato VIII del Regolamento UE n. 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation, "IVDR"), è stato stabilito che PartoSure Test è un dispositivo medico-diagnostico in vitro di Classe C (Regola 3j e 4b).</p>
3.2 Nel caso in cui il dispositivo sia un kit, descrizione dei componenti (compreso lo stato normativo degli stessi, per esempio dispositivi medico-diagnostici in vitro, dispositivi medici ed eventuali UDI-DI di base)	<p>Il kit PartoSure Test è composto da tre parti: un tampone vaginale sterile, una fiala in plastica trasparente con soluzione solvente e una striscia reattiva a flusso laterale. Ogni kit contiene 20 kit di test, ognuno dei quali contiene 1 tampone, 1 solvente e 1 striscia reattiva.</p>
3.3 Riferimento alle eventuali generazioni o varianti precedenti e descrizione delle differenze	<p>Nessuna versione precedente.</p>

3.4 Descrizione degli accessori destinati all'uso in combinazione con il dispositivo	Non applicabile.
3.5 Descrizione di eventuali altri dispositivi e prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo	Non applicabile.
4. Riferimento a eventuali norme armonizzate e specifiche comuni applicate	
4 Norme armonizzate e specifiche comuni (Common Specifications, CS) applicate	EN 13612:2002+AC:2002 EN 62366-1:2015+AC:2015+AC:2016+A1:2020 EN ISO 13485:2016+AC:2018 EN ISO 14971:2019 EN ISO 15223-1:2021 EN ISO 18113-1:2011 EN ISO 18113-2:2011 ISO 20916:2019 EN ISO 23640:2015 EN 13975:2003
5. Rischi e avvertenze	
5.1 Rischi residui ed effetti indesiderati	<ul style="list-style-type: none"> • I campioni dei pazienti e i campioni analitici sono potenzialmente infettivi e i kit PartoSure Test usati sono considerati a rischio biologico. Smaltire campioni e materiali di scarto dell'esame nel rispetto delle procedure di sicurezza locali. • Il risultato di PartoSure Test non deve essere interpretato come prova assoluta della presenza o dell'assenza di un processo che comporterà un parto ≤ 7 giorni dopo il prelievo del campione.

	<ul style="list-style-type: none"> • Il risultato di PartoSure Test deve essere sempre utilizzato in combinazione con le informazioni rese disponibili dalla valutazione clinica della paziente e da altre procedure diagnostiche, quali l'esame della cervice e la valutazione dell'attività uterina, nonché tenendo conto di altri fattori di rischio. • Le informazioni e le istruzioni fornite dal produttore sono di facile comprensione e applicazione per l'utente finale, al fine di interpretare correttamente i risultati restituiti dal dispositivo ed evitare informazioni fuorvianti. • Quando si ottiene un campione da una paziente con età gestazionale non confermata, i risultati devono essere interpretati con cautela. • I campioni per il test devono essere prelevati prima di quelli per la coltura microbiologica. Il prelievo di campioni vaginali per la coltura microbiologica richiede spesso tecniche di prelievo aggressive, che possono produrre abrasioni della mucosa cervicale o vaginale e interferire potenzialmente con la preparazione del campione. • I campioni non devono essere ottenuti da pazienti con distacco della placenta o placenta previa sospetti o noti. • PartoSure Test è destinato esclusivamente all'uso diagnostico in vitro e nessun componente del kit di test, ad eccezione del tampone, deve entrare in contatto con la paziente. • Le prestazioni di PartoSure Test sono state determinate su campioni prelevati dalla cavità vaginale. Non devono essere utilizzati campioni prelevati in altre zone. • I componenti del kit PartoSure Test sono esclusivamente monouso. • I risultati di PartoSure Test sono qualitativi e non quantitativi. Non effettuare alcuna interpretazione quantitativa in base all'intensità delle linee del test o di controllo. • L'intensità delle linee può variare; il risultato del test è valido anche se le linee sono lievi o non uniformi. Non interpretare il risultato del test in base all'intensità delle linee.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • PartoSure Test deve essere usato solo in pazienti con segni e sintomi di travaglio pretermine. • Occorre prestare attenzione a non contaminare il tampone o le secrezioni cervico-vaginali con lubrificanti intimi (ad esempio, lubrificante in gel K-Y®). Una percentuale superiore al 25% di lubrificanti intimi nel campione può interferire con l'assorbimento del campione sul tampone o con la reazione anticorpo-antigene di PartoSure Test e invalidare i risultati del test. • Se si sospetta che la paziente abbia applicato un disinfettante topico (ad es., una crema a base di miconazolo nitrato) sull'area vaginale meno di 24 ore prima del prelievo del campione, attendere che siano trascorse 24 ore dall'applicazione, in quanto questi prodotti possono determinare risultati del test falsi negativi se la loro concentrazione nel campione è superiore al 32%. • PartoSure Test non è destinato all'uso su donne con sanguinamento vaginale moderato od abbondante. La presenza di sanguinamento vaginale può contribuire alla difficoltà di interpretazione del risultato di PartoSure Test. L'analisi di un campione che presenta una concentrazione di sangue da moderata ad abbondante può determinare falsi positivi. Se all'esame visivo si riscontra una preoccupante presenza di sangue vaginale da moderato ad abbondante, si raccomanda di prelevare il campione dopo la cessazione dell'emorragia vaginale attiva. • Se in un campione sono presenti concentrazioni di <i>Trichomonas vaginalis</i> superiori a 10^5 ufc/mL, potrebbero verificarsi falsi negativi.
5.2 Avvertenze e precauzioni	<ul style="list-style-type: none"> • Non utilizzare PartoSure Test dopo la data di scadenza stampata sulla confezione del prodotto. • Non utilizzare il kit se l'integrità della confezione del tampone o della striscia reattiva è compromessa o in presenza di perdite dalla fiala del solvente. • Non piegare o curvare la striscia reattiva o la busta di alluminio con la striscia reattiva al suo interno; la striscia si potrebbe danneggiare con conseguenti risultati inesatti.

	<ul style="list-style-type: none"> • Conservare il kit PartoSure Test in un luogo asciutto, a una temperatura compresa tra 15 e 25 °C. Il test non deve essere congelato. • Se conservato nella busta di alluminio alla temperatura raccomandata, il test è stabile fino alla data di scadenza riportata sulla busta. • Il solvente PartoSure contiene azide di sodio. Avvertenza! Può essere nocivo se ingerito. Indossare guanti protettivi/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/Proteggere il viso. L'azide di sodio può reagire con le tubature dell'impianto idraulico formando azidi di metalli potenzialmente esplosivi. Evitare il contatto con la cute, gli occhi e gli indumenti. In caso di contatto con uno di questi reagenti, lavare accuratamente con acqua. Nello smaltimento di questo reagente, sciacquare sempre lo scarico con grandi quantità di acqua per evitare l'accumulo di azoturi. • I componenti del kit PartoSure Test sono esclusivamente monouso.
5.3 Altri aspetti rilevanti della sicurezza, compreso un riepilogo di eventuali azioni correttive per la sicurezza sul campo (Field Safety Corrective Action, FSCA, FSN incluso), se applicabile	Da quando QIAGEN ha acquisito PartoSure Test nel 2018 non sono state intraprese azioni correttive per la sicurezza sul campo.
6. Riepilogo della valutazione delle prestazioni e del follow-up delle prestazioni post-vendita (Post-Market Performance Follow-up, PMPF)	
6.1 Riepilogo della validità scientifica del dispositivo	Di seguito è riportato un breve riepilogo della validità scientifica relativa all'analisi e dello stato dell'arte. Questo si basa su una combinazione delle seguenti fonti:

- a) informazioni rilevanti sulla validità scientifica dei dispositivi che misurano gli stessi analiti o marcatori, che, nel contesto della presente valutazione, sono rappresentati dal parto pretermine, unitamente ad altri dati clinici, di laboratorio ed epidemiologici;
- b) letteratura scientifica (sottoposta a revisione paritaria), ottenuta dalle ricerche effettuate come descritto;
- c) risultati di studi sulle prestazioni cliniche.

Il travaglio pretermine consiste in contrazioni regolari dell'utero con conseguenti cambiamenti nella cervice che iniziano prima della 37^o settimana di gravidanza. Il travaglio e il parto pretermine sono abbastanza comuni nel Regno Unito, dove l'8% dei bambini nasce prima delle 37 settimane di gravidanza; tuttavia, la percentuale di bambini che nascono tra le 22 e le 28 settimane di gravidanza è inferiore all'1%. L'OMS definisce delle sottocategorie di parto pretermine (PreTerm Birth, PTB), in base all'età gestazionale:

- estremamente pretermine (meno di 28 settimane di gravidanza);
- molto pretermine (da 28 a meno di 32 settimane di gravidanza);
- da moderatamente pretermine a pretermine tardivo (da 32 a meno di 37 settimane di gravidanza).

I test dei biomarcatori come PAMG-1, come quelli utilizzati in PartoSure Test, facilitano la diagnosi di travaglio pretermine e sono destinati all'uso in associazione ad altre informazioni cliniche per valutare il rischio di PTB nelle donne con sintomi di travaglio pretermine e con membrane amniotiche intatte. Questi test possono essere utilizzati in alternativa al test qualitativo per la determinazione della fibronectina fetale o alla sola valutazione clinica, nei casi in cui la misurazione della lunghezza della cervice tramite ecografia transvaginale (ETV) non sia disponibile o accettabile. I risultati dei test dei biomarcatori sono destinati ad aiutare i medici a decidere quali donne possono essere rinviate a casa in tutta sicurezza e quali devono essere ricoverate in ospedale e sottoposte a un trattamento per cercare di ritardare il parto e migliorare gli esiti neonatali.

I risultati di questi test vengono utilizzati in combinazione con il giudizio clinico: ad esempio, se il risultato del test è negativo e i sintomi del travaglio pretermine si sono attenuati, la donna viene dimessa a casa con un follow-up di routine sul territorio e le viene consigliato di tornare se i sintomi ricompaiono. Se il risultato del test è negativo ma

	<p>i sintomi di un travaglio pretermine continuano, la donna viene ricoverata e monitorata e i sintomi vengono trattati in modo appropriato e monitorati. Se i sintomi sono gestiti con successo, la donna viene dimessa.</p> <p>Se il risultato del test è positivo, la donna viene ricoverata e i sintomi vengono gestiti in modo appropriato e monitorati. L'uso di questi test permette una diagnosi più accurata del travaglio pretermine. Questo può portare a un miglioramento dei risultati per la salute delle donne e dei loro bambini e a un risparmio economico, determinato dalla riduzione della durata della degenza, la diminuzione dei ricoveri ospedalieri non necessari e la riduzione dei trasferimenti non necessari tra ospedali. L'uso di questi test può consentire inoltre una migliore pianificazione delle risorse in base alla necessità prevista di trasferimenti tra ospedali e terapie intensive neonatali.</p> <p>Di seguito sono riportate le citazioni risultanti da una ricerca sistematica e imparziale della letteratura sulla validità scientifica, utilizzando criteri di ricerca predefiniti dopo aver assegnato un punteggio ed effettuato una selezione in base agli usi previsti del dispositivo in esame:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, Wing DA, Tarabulsi G, Blakemore KJ. Placental α-Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. <i>Am J Perinatol</i>. 2016 Jan;33(2):208-13. 2. Çekmez Y, Kıran G, Haberal ET, Dizdar M. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i>. 2017 Jul 26;17(1):246. 3. P-0250 Poster - Mechanisms for preterm labor and fetal injury - Evaluation of PAMG -1 for the Prediction of Preterm Birth in Patients Symptomatic of Preterm Labor Loffi, G.; Faraz, S.; Al Swalhee, N.; Nasir, R.; Somini, S.; Abdeldayem, R.; Koratkar, R.; Ammar, A. Dubai Health Authority, Duba Latfa Hospital, United Arab Emirates.
--	---

4. Dawes LK, Prentice LR, Huang Y, Groom KM. The Biomarkers for Preterm Birth Study-A prospective observational study comparing the impact of vaginal biomarkers on clinical practice when used in women with symptoms of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Feb;99(2):249-258
5. E1294 - Placental Alpha Microglobulin 1 To Predict Spontaneous Preterm Birth In Symptomatic Woman Morales F. 1, Galarce V., Guerra M. (2019). 3 – Poster Presentations, *Journal of Perinatal Medicine*, 47(s1), eA327-eA550.
6. Ali Gokce, Erkan Kalafat, Yavuz Emre Sukur, Orhan Altinboga & Feride Soylemez (2020): Role of cervical length and placental alpha microglobulin-1 to predict preterm birth, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.
7. Maryam Kashanian, Nooshin Eshraghi, Maryam Rahimi & Narges Sheikhsari (2020): Evaluation of placental alpha microglobulin-1 (PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.
8. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):442-451.
9. Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Farid Mojtahedi M, Vesali S, Hosseini L, Sepidarkish M. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Nov 17:1-13.
10. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Dec;219(6):610.e1-610.e9.

	<ol style="list-style-type: none"> 11. Sergey V. Barinov, Gian Carlo Di Renzo, Antonina A. Belinina, Olga V. Koliado & Olga V. Remneva (2021): Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies, <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>. 12. Chawanpaiboon, Saifon, Titapant, Vitaya and Pooliam, Julaporn. "Placental α-microglobulin-1 in cervicovaginal fluid and cervical length to predict preterm birth by Thai women with symptoms of labor" <i>Asian Biomedicine</i>, vol.15, no.3, 2021, pp.119-127. 13. Cnota W, Jagielska A, Janowska E, Banas E, Kierach R, Nycz-Reska M, Czuba B. Prediction of preterm birth using PAMG-1 test: a single centre experience - preliminary report. <i>Ginekol Pol.</i> 2022 Jan 24. 14. Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Farid Mojtahedi M, Vesali S, Hosseini L, Sepidarkish M. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2021 Oct;34(20):3445-3457. 15. Konoplyannikov AG, Dikke GB, Karaganova EY. Combination of the placental alpha-1 microglobulin test and ultrasonic cervical length measurement to predict the time of preterm birth. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2022 Feb;35(3):541-545. 16. Barinov SV, Di Renzo GC, Belinina AA, Koliado OV, Remneva OV. Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2021 Feb 24:1-6. 17. Dochez V, Ducarme G, Gueudry P, Joueidi Y, Boivin M, Boussamet L, Pelerin H, Le Thuaut A, Lamoureux Z, Riche VP, Winer N, Thubert T, Marie E. Methods of detection and prevention of preterm labour and the PAMG-1 detection test: a review. <i>J Perinat Med.</i> 2020 Oct 2;49(2):119-126. 18. Kehl S, Weiss C, Pretscher J, Baier F, Faschingbauer F, Beckmann MW, Stumpfe FM. The use of PAMG-1 testing in patients with preterm labor, intact membranes and a short sonographic cervix reduces the rate of unnecessary antenatal glucocorticoid administration. <i>J Perinat Med.</i> 2021 Jul 19;49(9):1135-1140.
--	--

6.2 Riepilogo dei dati sulle prestazioni del dispositivo equivalente, se applicabile	Non applicabile.
6.3 Riepilogo dei dati sulle prestazioni degli studi condotti sul dispositivo prima della marcatura CE	<p>Di seguito è riportato un riepilogo degli studi sulle prestazioni cliniche e analitiche:</p> <p>Prestazioni cliniche del dispositivo in esame</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Valori previsti <p>PartoSure Test è un esame immunocromatografico a flusso laterale destinato a identificare la presenza di alfa-1-microglobulina placentare (PAMG-1) umana nel liquido amniotico. PAMG-1 è stata selezionata come marker per una valutazione accurata del rischio di parto pretermine grazie alle sue caratteristiche uniche, ad es. l'elevata presenza nel liquido amniotico e la scarsa presenza nel sangue, nonché il livello di fondo estremamente basso (50-220 picogrammi/mL) nelle secrezioni cervico-vaginali. Il test impiega anticorpi monoclonali sufficientemente sensibili da rilevare 1 ng/mL di PAMG-1 dopo l'eluizione nella fiala del solvente. Con una diluizione tripla o quadrupla dopo l'eluizione nella fiala del solvente, la concentrazione di cut-off è 13-18 volte superiore alla concentrazione massima di PAMG-1 di fondo. Per l'analisi, un campione di secrezione cervico-vaginale viene prelevato con tampone vaginale ed estratto in un solvente. La presenza dell'antigene PAMG-1 viene quindi rilevata inserendo una striscia reattiva per test a flusso laterale nella fiala. Il campione fluisce da un tampone assorbente a una membrana di nitrocellulosa, passando attraverso un'area reattiva contenente anticorpi monoclonali anti-PAMG-1 coniugati con una particella d'oro. Il complesso antigene-anticorpo fluisce nell'area del test dove viene immobilizzato da un secondo anticorpo anti-PAMG-1. Questo evento determina la comparsa della linea di test. I complessi antigene-anticorpo sciolti continuano a fluire lungo la striscia reattiva e vengono immobilizzati da un secondo anticorpo. Ciò porta alla comparsa della linea di controllo interno.</p>

PartoSure rileva tracce minime di PAMG-1 umana. Concentrazioni di PAMG-1 superiori a 1 ng/mL indicano un rischio elevato di parto entro i successivi 7 giorni.

Caratteristiche delle prestazioni:

La precisione e la riproducibilità sono state determinate utilizzando tre lotti di PartoSure Test in tre siti, su tre diverse utilizzatrici in ciascun sito. Sono stati utilizzati cinque replicati di sette diverse concentrazioni di PAMG-1, superiori e inferiori al limite di sensibilità di PartoSure Test, tra cui uno zero assoluto (0,0 ng/mL), un basso negativo (0,2 ng/mL), un negativo non nullo (0,5 ng/mL), il limite di sensibilità (1,0 ng/mL) e un basso positivo (2,0 ng/mL).

Le prestazioni cliniche di PartoSure Test sono state valutate in numerose pubblicazioni sottoposte a revisione paritaria che descrivono l’uso del PartoSure in studi clinici. Per essere inclusi nella revisione, gli articoli dovevano elencare metodi che prevedessero l’esecuzione di PartoSure secondo le istruzioni per l’uso disponibili all’epoca. In totale, nell’analisi finale sono state incluse 17 pubblicazioni. Sono state calcolate le seguenti stime di prestazione, con i corrispondenti intervalli di confidenza del 95%:

Tabella 1. Sensibilità e specificità di PartoSure Test

Sensibilità			Specificità		
Frequenza	%	IC 95%	Frequenza	%	IC 95%
182/323	56,35%	(50,75%, 61,83%)	2743/2863	95,81%	(95,01%, 96,51%)

Tabella 2. Valore predittivo negativo (Negative Predictive Value, NPV) e valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) di PartoSure Test

PPV			NPV		
Frequenza	%	IC 95%	Frequenza	%	IC 95%
182/302	60,26%	(54,50%, 65,82%)	2743/2884	95,11%	(94,26%, 95,87%)

Tabella 3. Quozienti di probabilità positivi e negativi calcolati

Quoziente di probabilità positivo	Quoziente di probabilità negativo
13,443	0,456

Nota: LR+ = vero positivo/falso positivo. LR- = probabilità che una persona affetta dalla malattia sia risultata negativa/probabilità che una persona non affetta dalla malattia sia risultata negativa.

Reattività crociata:

PartoSure Test è stato valutato utilizzando un campione rappresentativo di sostanze proteiche potenzialmente cross-reattive, che possono essere presenti in campioni vaginali, tra cui gonadotropina corionica umana, beta-2 glicoproteina trofoblastica, lattogeno placentare umano, alfa 1 fetoproteina, IGFBP-3 e albumina sierica umana. Sono stati analizzati dieci (10) replicati di ogni campione contenente la sostanza potenzialmente cross-reattiva utilizzando un campione PAMG-1 negativo non nullo (0,2 ng/mL) e un campione basso-positivo (2,0 ng/mL). Ciascuna sostanza potenzialmente cross-reattiva è stata analizzata alla massima concentrazione di sostanza considerata clinicamente rilevante. Nessuna delle sostanze potenzialmente cross-reattive analizzate ha dimostrato cross-reattività con PartoSure Test.

Calcolo di sensibilità, specificità, PPV ed NPV:

Per dimostrare la validazione dei requisiti di prodotto applicabili è stata condotta una ricerca in letteratura di studi clinici sul PartoSure che includessero dati veri negativi, falsi negativi, veri positivi e falsi positivi. Si è tenuto conto di tutte le pubblicazioni relative a PartoSure dal suo lancio, ma sono state incluse nell'analisi solo quelle che riportavano metodi che includevano l'esecuzione di PartoSure secondo le relative istruzioni per l'uso e che dovevano essere, come minimo, brevemente riassunte nelle rispettive sezioni Materiali e metodi.

In totale, 6 pubblicazioni sottoposte a revisione paritaria includevano dati sia di PartoSure che di fFN che soddisfacevano i criteri di cui sopra e sono state incluse nell'analisi. Inoltre, altre 11 pubblicazioni sottoposte a revisione paritaria prendevano in esame PartoSure oltre a

ffN e soddisfacevano i criteri sopra elencati, per cui sono state incluse nell'analisi.

Sono state calcolate sensibilità, specificità, le rispettive percentuali di frequenza e gli intervalli di confidenza al 95%. Sono stati inoltre calcolati il valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV), il valore predittivo negativo (Negative Predictive Value, NPV), le rispettive percentuali di frequenza e gli intervalli di confidenza al 95%. Le diverse metriche di prestazione sono state calcolate sulla base di una tabella 2x2.

		Metodo di riferimento	
		Positivo	Positivo
Metodi di test	Positivo	A	B
	Negativo	C	D

Sensibilità = $a / (a + c)$

- Specificità = $d / (b + d)$

- PPV = $a / (a + b)$

- NPV = $d / (c + d)$

- Quoziente di probabilità positivo = Sensibilità / (1 - Specificità)

- Quoziente di probabilità negativo = (1 - Sensibilità) / Specificità

Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati usando il metodo esatto o di Clopper-Pearson.

Prestazioni analitiche del dispositivo in esame

Di seguito è riportato un riepilogo degli studi sulle prestazioni analitiche:

- Precisione

Un panel di campioni di PAMG-1 a diverse concentrazioni è stato valutato per la precisione intra-esame. Tre diversi operatori hanno interpretato cinque (5) replicati di ciascun membro del panel utilizzando tre (3) lotti diversi di PartoSure Test per un totale di 45 determinazioni per livello. Nella tabella sottostante sono riportate le concordanze percentuali di positività e di negatività categorizzate

per concentrazione di PAMG-1 di ciascun campione di esame e lotto di strisce reattive.

Tabella 4. Concordanza percentuale di negatività e di positività a ogni concentrazione di PAMG-1 e lotto di strisce reattive, con rispettivi intervalli di confidenza al 95% corrispondenti

Misura della concordanza	Concen- trazione di PAMG-1	Lotto	Frequenza dei risultati in concordanza	% in concordanza	Limite esatto inferiore Intervallo di confidenza al 95%	Limite esatto superiore Intervallo di confidenza al 95%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività	1,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%

	Concordanza percentuale di 1,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
	positività					
	Concordanza percentuale di 1,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
	positività					
	Concordanza percentuale di 2,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
	positività					
	Concordanza percentuale di 2,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
	positività					
	Concordanza percentuale di 2,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
	positività					
<ul style="list-style-type: none"> Riproducibilità <p>È stato condotto uno studio di riproducibilità multicentrico per valutare le prestazioni di PartoSure Test nei siti di studio con più operatori. Per lo studio sono stati utilizzati tre siti, che rappresentano i luoghi previsti per l'esecuzione del test, ovvero ospedali e cliniche sanitarie, e in ogni sito sono stati impiegati tre operatori diversi per condurre i test. I campioni di analisi erano costituiti da un panel di cinque (5) membri con concentrazioni variabili di PAMG-1:</p> <p>Campione 1: negativo (assenza di PAMG-1, il campione è una soluzione di solvente)</p> <p>Campione 2: basso negativo (0,2 ng/mL di PAMG-1)</p> <p>Campione 3: alto negativo (0,5 ng/mL di PAMG-1)</p> <p>Campione 4: concentrazione al valore di cut-off analitico (1,0 ng/mL di PAMG-1)</p> <p>Campione 5: concentrazione doppia rispetto al valore di cut-off analitico (2,0 ng/mL di PAMG-1)</p> <p>Ogni operatore in ogni sito ha testato cinque replicati di ciascuna concentrazione, per un totale di 15 replicati per sito e 45 replicati per ciascuna concentrazione. Nella tabella sottostante sono riportate le concordanze percentuali di positività e di negatività categorizzate in base alla concentrazione di PAMG-1 e sito di test per ciascun campione di analisi.</p>						

Tabella 5. Concordanza percentuale di negatività e di positività a ogni concentrazione di PAMG-1 e sito, con rispettivi intervalli di confidenza al 95% corrispondenti						
Misura della concordanza	Concen- trazione di PAMG-1	Sito	Frequenza dei risultati in concordanza	% in concordanza	Limite esatto inferiore Intervallo di confidenza al 95%	Limite esatto superiore Intervallo di confidenza al 95%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di negatività	0,5 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività	1,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività	1,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%

Concordanza percentuale di positività di 1,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività di 2,0 ng/mL	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività di 2,0 ng/mL	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
Concordanza percentuale di positività di 2,0 ng/mL	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%

• **Limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD)**
 Il limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) è definito come la più bassa concentrazione di analita rilevabile in modo costante (in genere, in $\geq 95\%$ dei campioni analizzati in condizioni di laboratorio di routine e in un tipo di campione definito). In questo contesto, il criterio di accettazione per la determinazione del LoD è $\geq 95\%$ di risultati positivi. Lo studio per la precisione e la riproducibilità ha incluso campioni appena al di sotto di 1 ng/mL rilevato dagli anticorpi monoclonali come cut-off, 0,9 ng/mL e 0,7 ng/mL. Si trattava di concentrazioni non adatte a misurare la riproducibilità, a causa della naturale variabilità legata al cut-off di un esame, ma adatte a misurare il LoD, dal momento che la concentrazione cut-off di 1 ng/mL era inclusa nel set di dati, per cui è stato possibile misurare il C_{95} con quei campioni. La tabella seguente fornisce un riepilogo di tutti i dati della verifica della precisione e della riproducibilità, comprese le concentrazioni del campione indicate in precedenza che non erano rilevanti per la riproducibilità ma che sono applicabili alla determinazione del LoD. Secondo la definizione di LoD, quest'ultimo è pari a 1,0 ng/mL, in quanto 0,9 ng/mL è stato identificato come positivo nell'86% dei 135 replicati a tale concentrazione.

Tabella 6. Risultati dello studio LoD con intervalli di confidenza al 95%

[PAMG-1]	TUTTI i lotto di PartoSure testati			
	Negativo	Positivo	% positiva	IC 95% (%)
0 ng/mL	135	0	0%	(0,0, 2,7)
0,2 ng/mL	135	0	0%	(0,0, 2,7)
0,5 ng/mL	135	0	0%	(0,0, 2,7)
0,7 ng/mL	35	100	74%	(65,8, 81,2)
0,9 ng/mL	19	116	86%	(78,9, 91,3)
1,0 ng/mL	0	135	100%	(97,3, 100,0)
2,0 ng/mL	0	135	100%	(97,3, 100,0)

• **Determinazione del cut-off**

Per identificare un cut-off clinico di 1 ng/mL per il test tramite striscia reattiva PartoSure Test in solvente PartoSure è stato utilizzato un approccio basato sul rischio, in funzione della concentrazione di fondo del PAMG-1 nelle secrezioni cervico-vaginali e della successiva eluizione del campione tramite tampone, in quanto riduce al minimo la possibilità di falsi positivi e massimizza il valore predittivo negativo (Negative Predictive Value, NPV) e la specificità clinica. Rispetto ad altri test diagnostici presenti sul mercato per facilitare la previsione del time-to-delivery, il cut-off clinico di 1 ng/mL offre anche una sensibilità clinica e un valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) comparabili, se non superiori. Parallelamente, gli studi di verifica hanno fornito dati statisticamente validi che indicano un LoD di 1 ng/mL. Il cut-off clinico di 1 ng/mL rilevato dal PartoSure Test corrisponde al LoD di $\geq 95\%$ di risultati positivi a quella concentrazione.

• **Accuratezza e veridicità**

Non esiste un metodo di riferimento (gold standard) per la determinazione di PAMG-1. Non esistono materiali di riferimento standard per condurre uno studio di veridicità e accuratezza sul PartoSure Test e il PartoSure Test è un esame qualitativo. Poiché AmniSure rileva lo stesso marcatore biochimico, PAMG-1, è stato eseguito uno studio di veridicità e accuratezza di PartoSure Test per

confrontarlo con AmniSure Test utilizzando gli stessi materiali preparati. In totale sono stati testati sessanta (60) replicati sia con AmniSure che con PartoSure (25 replicati ciascuno di PAMG-1 a una concentrazione di 2,0 ng/mL come campioni positivi e 0,2 ng/mL come campioni negativi). I criteri di accettazione sono stati definiti come la percentuale di risultati di PartoSure con una concordanza $\geq 90,0\%$ con i risultati di AmniSure. Per gli studi sulla veridicità e l'accuratezza di AmniSure e PartoSure, la concordanza tra i risultati di AmniSure e PartoSure è stata del 100%.

- **Sostanze interferenti**

Sostanze endogene, antibiotici, prodotti per la salute della donna, farmaci terapeutici utilizzati per problemi legati alla gravidanza sono stati testati per verificare la potenziale interferenza con PartoSure Test.

Lo studio è stato condotto in base alle linee guida CLSI EP07-A2 "Interference Testing in Clinical Chemistry".

Lo scopo di questo studio consisteva nel determinare se i risultati di PartoSure Test fossero influenzati dall'interferenza di sostanze che possono essere presenti nei campioni vaginali.

Sono state testate le seguenti sostanze potenzialmente interferenti: un interferente endogeno naturale, il 17-OH-progesterone e tre gruppi di interferenti esogeni: antibiotici (usati sotto forma di compresse orali, soluzioni per iniezioni o creme vaginali), prodotti per la salute della donna (prodotti per la doccia e il bagno) e farmaci per il trattamento di problemi legati alla gravidanza (usati sotto forma di compresse orali, soluzioni per iniezioni o infusione endovenosa).

Per ogni sostanza interferente, sono stati analizzati con PartoSure Test dieci (10) campioni replicati in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 0,2 o dieci (10) replicati in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 2,0 ng/mL nello stesso giorno dallo stesso analista. La sostanza è stata considerata non interferente nel rilevamento di PAMG-1 se la proporzione di risultati validi e corretti è $\geq 95,0$.

- Il lubrificante intimo al 50% p/v interferiva con la velocità del flusso e le strisce non erano valide secondo i criteri di validità, ma erano valide al 25% p/v.
- Crema e sapone al miconazolo sono risultati potenzialmente interferenti con le strisce PartoSure. La crema al miconazolo al 50% p/v non ha soddisfatto i criteri di accettazione di $\geq 95,0\%$ di classificazioni corrette, ma ha soddisfatto i criteri di accettazione alla concentrazione del 32% p/v. Il sapone al 4% p/v non ha soddisfatto i criteri di accettazione. Il sapone al 2% p/v non ha soddisfatto i criteri di accettazione di $\geq 95,0\%$. Tutte le altre potenziali sostanze interferenti analizzate non hanno mostrato interferenze alle concentrazioni testate.

- **Sperma e urina**

Un campione negativo non nullo (0,2 ng/mL PAMG-1) e un campione basso positivo (2,0 ng/mL PAMG-1) sono stati analizzati con 10 campioni individuali di sperma e 10 campioni individuali di urina materna. Né lo sperma né l'urina materna hanno dimostrato interferenze con PartoSure Test.

- **Emorragia materna**

Un campione negativo non nullo (0,2 ng/mL PAMG-1) e un campione basso positivo (2,0 ng/mL PAMG-1) sono stati analizzati rispetto a dieci (10) campioni di sangue materno individuale ai tre (3) livelli di miscelazione più bassi determinati per rappresentare livelli di emorragia materna "in tracce", "moderata" o "abbondante" sul tampone di prelievo vaginale. In caso di tracce di sangue sul tampone di raccolta, PartoSure Test funziona correttamente. Tuttavia, una presenza moderata o abbondante di sanguinamento vaginale può contribuire alla difficoltà di interpretazione del risultato di PartoSure Test e determinare falsi positivi. Vedere la Tabella 7 di seguito per i risultati.

Tabella 7. Risultati dello studio sulle sostanze interferenti (sangue materno)

Misura della concordanza	Concentrazione di PAMG-1	Categoria di contaminazione del sangue materno	Frequenza dei risultati in concordanza	% in concordanza
Concordanza percentuale di negatività	0,2 ng/mL	Abbondante	5/10	50%
		Moderata	8/10	80%
		Trace (Traccia)	10/10	100%
Concordanza percentuale di positività	2,0 ng/mL	Abbondante	10/10	100%
		Moderata	10/10	100%
		Trace (Traccia)	10/10	100%

*Le categorie di miscelazione del sangue materno sono state determinate mediante una valutazione soggettiva di tamponi PartoSure fotografati e inseriti in soluzioni con vari livelli di miscelazione del sangue; le fotografie sono state esaminate e valutate da 53 professionisti sanitari.

• **Microbi potenzialmente esogeni**

Per ogni sostanza interferente, sono stati analizzati con PartoSure Test dieci (10) campioni in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 0,2 ng/mL e dieci (10) campioni in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 2,0 ng/mL, nello stesso giorno e dallo stesso analista. Sono state testate quattro (4) diverse concentrazioni dei potenziali microbi interferenti esogeni per *Streptococcus agalactiae* di gruppo B (GBS), *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* e *Gardnerella vaginalis* (interferente esogeno); 1x10⁷ cellule/mL (o ufc/mL), 1x10⁶ cellule/mL (o ufc/mL), 1x10⁵ cellule/mL (o ufc/mL) e 1x10⁴ cellule/mL (o ufc/mL). Il microrganismo è stato considerato non interferente nel rilevamento di PAMG-1 con una percentuale di risultati validi e corretti ≥95,0% (almeno 19 risultati validi e corretti su 20 strisce analizzate). Per ogni concentrazione di PAMG-1 testata, tutti i campioni con un risultato previsto negativo sono risultati negativi e tutti i campioni con un risultato previsto positivo sono risultati positivi (percentuale corretta del 100%) in presenza o meno di GBS.

Per ogni concentrazione di PAMG-1 e di sostanza interferente testata, tutti i campioni con un risultato previsto negativo sono risultati negativi e tutti i campioni con un risultato previsto positivo sono risultati positivi (ad eccezione del *Trichomonas vaginalis* alle concentrazioni di 10^6 ufc/mL e 10^7 ufc/mL).

I risultati di questo studio dimostrano che il PartoSure non mostra alcuna interferenza per GBS, *Candida albicans* e *Gardnerella vaginalis* fino a 10^7 ufc/mL e non è stata riscontrata alcuna interferenza per *Trichomonas vaginalis* fino a 10^5 ufc/mL.

- **Reattività crociata**

Sono state testate le seguenti potenziali sostanze cross-reattive: gonadotropina corionica umana, beta-2 glicoproteina trofoblastica, lattogeno placentare umano, alfa-1-fetoproteina, IGFBP-3 e albumina sierica umana. Dieci replicati di ciascun campione artificiale contenente ogni sostanza potenzialmente cross-reattiva, utilizzando un campione negativo non nullo (0,2 ng/mL di PAMG-1) e un campione basso positivo (2,0 ng/mL di PAMG-1) sono stati analizzati in cieco nello stesso giorno dallo stesso analista. Ciascuna sostanza potenzialmente cross-reattiva è stata analizzata alla massima concentrazione di sostanza considerata clinicamente rilevante. Per ogni concentrazione di PAMG-1 e di sostanza cross-reattiva testata, tutti i campioni con un risultato previsto negativo sono risultati negativi, mentre tutti i campioni con un risultato previsto positivo sono risultati positivi ad eccezione di uno.

- **Effetto gancio a dosi elevate**

PartoSure Test è stato valutato per determinare il potenziale effetto gancio ad alte dosi. Sessanta (60) replicati, dieci (10) da ciascuno dei sei (6) lotti di strisce reattive PartoSure, sono stati testati con campioni artificiali contenenti 40 µg/mL.

I risultati dello studio non hanno mostrato alcun effetto gancio ad alte dosi sui risultati di PartoSure Test, poiché tutti i replicati testati sono risultati positivi.

- **Stabilità**

- **Stabilità del campione**

La stabilità dei campioni su cui è stato utilizzato PartoSure Test è stata valutata per determinarne il grado dopo la conservazione per un periodo di tempo noto a 2-8 °C o a 15-30 °C.

Un campione negativo non nullo (0,2 ng/mL di PAMG-1) e un campione basso positivo (2,0 ng/mL di PAMG-1) sono stati utilizzati con PartoSure Test per determinare la stabilità in uso dei campioni e l'effetto del tempo di conservazione e della durata della conservazione sulla stabilità dei campioni. I campioni utilizzati nello studio di stabilità in uso sono stati conservati a 2-8 °C per un periodo massimo di 120 ore e a 15-30 °C per un periodo massimo di 24 ore; sono stati eseguiti quattro (4) replicati per ogni periodo di tempo e lotto di prova. Lo studio ha dimostrato la stabilità in uso dei campioni conservati per 120 ore a 2-8 °C e per 24 ore a 15-30 °C, come mostrato di seguito nella Tabella 8.

Tabella 8. Risultati dello studio di stabilità del campione in base al tempo di conservazione e al lotto

2-8 °C							
Lotto	Concentrazione	0 ore	12 ore	24 ore	48 ore	72 ore	120 ore
Lotto 1	0,2 ng/mL (previsto negativo)	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 2		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 3		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 1	2 ng/mL (previsto positivo)	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Lotto 2		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Lotto 3		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
15-30 °C							
Lotto	Concentrazione	0 ore	12 ore	24 ore	48 ore	72 ore	120 ore
Lotto 1	0,2 ng/mL (previsto negativo)	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 2		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 3		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Lotto 1	2 ng/mL (previsto positivo)	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Lotto 2		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Lotto 3		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4

○ **Stabilità delle strisce reattive, confezione in busta di alluminio**

È stata valutata la stabilità delle strisce reattive PartoSure dopo la rimozione dalla busta di alluminio. In questo test, 3 diversi lotti di strisce reattive PAMG-1 sono stati rimossi dalle rispettive buste di alluminio 6,5 ore prima dell'utilizzo effettivo. I tre (3) lotti sono stati testati a 2 concentrazioni: 0,2 ng/mL e 2,0 ng/mL. Sono state testate 10 strisce di ogni lotto a ciascuna concentrazione, per un totale di 60 strisce. Il 100% dei risultati osservati sulle strisce PartoSure Test corrisponde ai risultati attesi. Pertanto, lo studio sulla stabilità delle strisce reattive in busta aperta ha dimostrato che PartoSure Test può essere utilizzato entro 6 ore dalla rimozione dalla busta di alluminio.

○ **Stabilità della durata delle strisce reattive**

È stata valutata la stabilità della durata delle strisce PartoSure. Le strisce reattive sono state conservate per ≥ 32 mesi a temperatura ambiente (15-25 °C, temperatura di conservazione prevista). I campioni utilizzati contenevano materiale di riferimento rappresentativo di PAMG-1 a concentrazioni rispettive di 0 ng/mL, 0,5 ng/mL, 1,0 ng/mL e 5,0 ng/mL. Sono stati testati quattro (4) lotti di strisce reattive PartoSure e sono stati eseguiti 10 replicati per ogni livello di campioni artificiali. Campioni artificiali: Negativo, non contenente PAMG-1; solo reagente solvente; non negativo, contenente PAMG-1 a 0,5 ng/mL; positivo, contenente PAMG-1 a 1,0 ng/mL; altamente positivo, contenente PAMG-1 a 5,0 ng/mL. I punti temporali testati per le strisce conservate a temperatura ambiente sono stati 0, 32, 33 e 41 mesi.

Le strisce reattive PartoSure sono stabili per almeno 32 mesi se conservate secondo le condizioni di conservazione previste dal produttore (a temperatura ambiente). Dopo la marcatura CE secondo il regolamento del kit, il PartoSure avrà una durata di conservazione di 32 mesi.

○ **Stabilità di trasporto**

Nello studio sul trasporto, è stata valutata la stabilità delle strisce reattive e del solvente PartoSure quando sono stati sottoposti a condizioni ambientali estreme (condizioni di stress invernale ed estivo per replicare le condizioni di trasporto per la spedizione internazionale dagli Stati Uniti, trasporto aereo internazionale espresso di 72 ore).

Tabella 9: Risultati dello studio sul trasporto per TP6

Raggruppamento delle variabili		Proporzione		Intervallo di confidenza al 95%	
Condizione	TTP	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
Controllo	6	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Estate	6	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Inverno	6	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

	<p>Al punto temporale 6, 180 delle 180 strisce reattive testate (60/60 Controllo, 60/60 Inverno, 60/60 Estate) hanno dato il risultato atteso per le concentrazioni di PAMG-1 testate (risultato negativo per 0,2 ng/ml e positivo per 2,0 ng/ml), soddisfacendo il criterio di accettazione di $\geq 95,0\%$ o superiore o uguale alla proporzione di risultati corretti ottenuti nella condizione di conservazione di controllo allo stesso punto temporale. I risultati presentati nella Tabella 9 dimostrano che PartoSure Test è stabile nelle condizioni di prova (Inverno, Estate) quando viene testato dopo l'esposizione a temperature diverse da quelle raccomandate per ogni momento dello studio, compreso un mese dopo la scadenza.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stabilità della durata del reagente <p>Questo studio è in corso di svolgimento; sono pertanto presentati i risultati di uno studio intermedio. Sono stati analizzati con PartoSure Test tre (3) lotti di solvente, dieci (10) campioni in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 0,2 ng/mL e dieci (10) campioni in cieco con livelli di PAMG-1 pari a 2,0 ng/mL. I criteri di accettazione prevedono che in ogni punto temporale di analisi (Testing Time Point, TTP), utilizzando i dati di tutti e 3 i lotti di solventi, la percentuale di classificazioni corrette dei campioni sia $\geq 90,0\%$.</p> <p>I risultati (100,00%) hanno soddisfatto i criteri di accettazione di $\geq 90,0\%$. Pertanto, il solvente è stabile per 24 mesi a una temperatura compresa tra 15 e 25 °C.</p> <p>Sebbene la durata di conservazione provvisoria del solvente sia di 24 mesi, QIAGEN intende dichiarare che la durata di conservazione del kit è di 32 mesi e, una volta apposta la marcatura CE ai sensi del regolamento del kit, i dati disponibili per il solvente saranno di circa 48 mesi.</p>
<p>6.4 Riepilogo dei dati sulle prestazioni provenienti da altre fonti, se applicabile</p>	<p>La valutazione delle prestazioni di un dispositivo consiste in una combinazione di validità scientifica, prestazioni analitiche e prestazioni cliniche, oltre all'analisi dei rischi, all'analisi complessiva dei rischi e dei benefici e al follow-up delle prestazioni previsto dopo</p>

la commercializzazione. La dimostrazione delle prestazioni cliniche di un dispositivo si basa su uno o più dei seguenti elementi:

- Studi sulle prestazioni cliniche;
- Letteratura scientifica sottoposta a revisione paritaria;
- Esperienza pubblicata, maturata grazie a test diagnostici di routine.

L'articolo 56(4) del Regolamento UE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation, "IVDR") stabilisce che gli studi sulle prestazioni cliniche in conformità alla Sezione 2, Parte A, dell'Allegato XIII devono essere eseguiti a meno che non sia debitamente giustificato affidarsi ad altre fonti di dati sulle prestazioni cliniche.

Gli studi hanno suggerito che il dispositivo PartoSure è un metodo più accurato per prevedere il parto pretermine spontaneo rispetto al test "simile" Actim Partus. I diversi test per fibronectina fetale e pHGFBP-1 non sono sufficientemente rilevanti per raccomandarne l'uso nella pratica quotidiana rispetto a PartoSure. PartoSure è un miglior predittore del parto spontaneo entro 7 giorni, pur mantenendo un valore predittivo negativo molto elevato.

È stato confermato che PartoSure Test è un predittore più accurato di parto pretermine rispetto alla lunghezza della cervice. Il test PAMG-1 (alfa-1-microglobulina placentare) ha mostrato un elevato valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) e valore predittivo negativo (Negative Predictive Value, NPV) per il travaglio pretermine spontaneo nelle donne sintomatiche e gli autori hanno concluso che PartoSure Test potrebbe essere uno strumento prognostico affidabile in ostetricia clinica. Gli autori hanno inoltre concluso che il test PAMG-1 è statisticamente superiore alla misurazione della lunghezza della cervice per quanto riguarda PPV, NPV e specificità per la previsione di un parto pretermine spontaneo entro 7 giorni.

Il test PAMG-1 ha mostrato un tasso di accuratezza maggiore per la previsione di parto entro <7 giorni rispetto a una lunghezza della cervice di <25 mm e al numero di contrazioni. Il test PAMG-1 ha

	mostrato un rapporto di probabilità positivo più alto per i parti a <37 settimane. Gli autori hanno inoltre concluso che PAMG-1 ha avuto le stesse prestazioni di fFN nell'escludere un parto pretermine spontaneo nella coorte contemporanea di donne sintomatiche, ma ha dimostrato una superiorità statistica nel prevederlo.
6.5 Riepilogo generale delle prestazioni e della sicurezza	Dall'esame delle prestazioni analitiche del PartoSure e delle prestazioni cliniche del dispositivo, si può concludere che il dispositivo è complessivamente vantaggioso per la paziente.
6.6 Follow-up delle prestazioni post-vendita (Post-Market Performance Follow-up, PMPF) in corso o pianificato	Sulla base delle prove raccolte, che dimostrano che PartoSure Test soddisfa i requisiti di valutazione delle prestazioni, l'esame è considerato sicuro ed efficace per l'uso previsto e non permangono rischi residui accettabili; si è dunque concluso che al momento non sono necessarie attività PMPF per questo dispositivo.
7. Riferibilità metrologica di valori assegnati	
7.1 Spiegazione dell'unità di misura, se applicabile	Non applicabile.
7.2 Identificazione dei materiali di riferimento applicati e/o delle procedure di misurazione di riferimento di ordine superiore utilizzate dal produttore per la calibrazione del dispositivo	Non applicabile.

8. Profilo e formazione utente consigliati	
8.1 Profilo e formazione utente consigliati	PartoSure Test è destinato all'uso in ambito clinico da parte di professionisti sanitari qualificati e non è destinato all'autodiagnosi.

9. Cronologia delle revisioni

Numero di revisione dell'SSP	Data di rilascio	Descrizione delle modifiche	Revisione convalidata dall'Organismo Notificato
01	Maggio 2023	Creazione del documento	<input checked="" type="checkbox"/> Sì Lingua di convalida: inglese <input type="checkbox"/> No (applicabile solo per la classe C (IVDR, articolo 48(7)) per la quale l'SSP non è ancora stato validato dall'Organismo Notificato)
02	Ottobre 2023	La regola di classificazione è stata aggiornata a: regola 3j e 4b	<input checked="" type="checkbox"/> Sì Lingua di convalida: inglese <input type="checkbox"/> No (applicabile solo per la classe C (IVDR, articolo 48(7)) per la quale l'SSP non è ancora stato validato dall'Organismo Notificato)
03	gennaio 2025	Trasferimento sul nuovo modello in conformità con lo standard MDCG 2022-9. 6.3 È stata aggiornata la parte relativa alla stabilità durante il trasporto e alla durata di conservazione dei reagenti.	<input checked="" type="checkbox"/> Sì Lingua di convalida: inglese <input type="checkbox"/> No (applicabile solo per la classe C (IVDR, articolo 48(7)) per la quale l'SSP non è ancora stato validato dall'Organismo Notificato)