



Styczeń 2025 r.

PartoSure[®] Test

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i działania

Wersja 1



Do diagnostyki in vitro



0197



TTDT-1-20-IVDR



QIAGEN Sciences LLC,
19300 Germantown Road,
Germantown,
MD 20874, USA

R3

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i działania

Niniejsze podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i działania (Summary of Safety and Performance, SSP) ma na celu zapewnienie publicznego dostępu do aktualnego podsumowania głównych aspektów związanych z bezpieczeństwem i działaniem wyrobu.

Dokument SSP nie zastępuje instrukcji używania jako głównego dokumentu mającego na celu zapewnienie bezpiecznego użytkowania wyrobu ani nie służy do zapewniania diagnostycznych lub terapeutycznych zaleceń przewidzianym użytkownikom.

Poniższe informacje są przeznaczone dla profesjonalnych użytkowników.

Wersja dokumentu: 03
Data wydania: styczeń 2025 r.
Numer referencyjny producenta dla SSP: HB-3629-SPR

1. Identyfikacja wyrobu i informacje ogólne	
1.1 Nazwa handlowa wyrobu	PartoSure® Test
1.2 Nazwa i adres producenta	QIAGEN Sciences LLC, 19300 Germantown Road, Germantown, MD 20874, USA
1.3 Niepowtarzalny numer rejestracyjny (Single Registration Number, SRN) producenta	US-MF-000014502
1.4 Kod Basic UDI-DI	4053228RPS0000000000001BT

1.5 Opis/treść Europejskiej Nomenklatury Wyrobów Medycznych (EMDN)	W01020190
1.6 Klasa ryzyka wyrobu	Klasa C (reguły 3j i 4b)
1.7 Rok wydania pierwszego certyfikatu zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/746 dotyczącym wyrobu	Test PartoSure Test uzyskał certyfikat zgodnie z rozporządzeniem UE 2017/746 w roku 2024.
1.8 Upoważniony przedstawiciel, w stosownych przypadkach; imię i nazwisko lub nazwa oraz numer SRN	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Niemcy SRN: DE-MF-000004949
1.9 Jednostka notyfikowana i niepowtarzalny numer identyfikacyjny (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Norymberga Niemcy SIN: TÜV: 0197
2. Przewidziane używanie wyrobu	
2.1 Przewidziane zastosowanie	PartoSure Test to szybki, jakościowy test immunochromatograficzny przeznaczony do detekcji alfa-1 mikroglobuliny płodowej (placental alpha microglobulin-1, PAMG-1) w wydzielinie pochwowej ciężarnych kobiet w warunkach <i>in vitro</i> z użyciem sterylnej wymazówki dopochwowej dostarczonej w zestawie. Do wykonania testu nie są wymagane dodatkowe urządzenia. Wyrób ułatwia szybką ocenę ryzyka porodu przedwczesnego w ciągu ≤7 dni od momentu pobrania próbki z szyjki macicy i pochwy u kobiet w ciąży z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wczesnego porodu przedwczesnego, nienaruszonymi błonami owodniowymi i minimalnym rozwarciem szyjki macicy (≤3 cm). Probki mogą być

	pobierane w następującym okresie ciąży: od 20. tygodnia i 0. dnia do 36. tygodnia i 6. dnia. Test PartoSure Test jest przeznaczony do stosowania w warunkach klinicznych przez przeszkolony personel medyczny i nie jest przeznaczony do samokontroli.
2.2 Wskazania i populacje docelowe	Test PartoSure Test jest przeznaczony do stosowania u kobiet w ciąży z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wczesnego porodu przedwczesnego, nienaruszonymi błonami owodniowymi i minimalnym rozwarciem szyjki macicy (≤ 3 cm). Próbkę mogą być pobierane w następującym okresie ciąży: od 20. tygodnia i 0. dnia do 36. tygodnia i 6. dnia.
2.3 Wskazanie, czy wyrób jest przeznaczony do badań przyłożkowych i/lub diagnostyki w terapii celowanej	Test PartoSure Test jest wyrobem przeznaczonym do badań przyłożkowych. Nie jest testem przeznaczonym do diagnostyki w terapii celowanej.
2.4 Ograniczenia i/lub przeciwwskazania	Test PartoSure Test należy wykonywać wyłącznie u pacjentek z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi porodu przedwczesnego. Należy uważać, aby nie zanieczyścić wymazówki lub wydzieliny szyjkowo-pochwowej lubrykantami osobistymi (np. żelem nawilżającym K-Y®). Jeśli próbka zawiera >25% lubrykantu osobistego, może on wpłynąć na wchłanianie próbki przez wymazówkę lub na reakcję przeciwciała-antygen testu PartoSure Test i spowodować otrzymanie nieprawidłowych wyników. Jeśli istnieje podejrzenie, że w ciągu ostatnich 24 godzin pacjentka posmarowała obszar pochwy środkiem odkażającym do stosowania miejscowego (np. kremem zawierającym azotan mikonazolu), nie należy pobierać próbki, dopóki nie upłyną 24 godziny od momentu zaaplikowania środka, ponieważ produkty tego typu, gdy ich ilość przekracza 32% próbki, mogą powodować otrzymanie fałszywie negatywnych wyników testu. Test PartoSure Test nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet z umiarkowanym lub obfitym krwawieniem z pochwy. Obecność krwawienia z pochwy może spowodować trudności w interpretacji wyniku testu PartoSure Test. Przebadanie takich próbek przy umiarkowanym lub obfitym krwawieniu może spowodować otrzymanie fałszywie pozytywnych wyników. Jeśli po badaniu wzrokowym zaistnieje podejrzenie występowania umiarkowanego lub obfitego

	krwawienia z pochwy, zalecane jest pobranie próbki po ustąpieniu aktywnego krwawienia. Jeżeli w próbce stężenie mikroorganizmu <i>Trichomonas vaginalis</i> jest większe niż 10^5 cfu/ml, mogą wystąpić fałszywie negatywne wyniki testu.
3. Opis wyrobu	
3.1 Opis wyrobu oraz warunków korzystania z wyrobu	a) Ogólny opis wyrobu, w tym przewidziane zastosowanie i przewidziani użytkownicy PartoSure Test to szybki, jakościowy test immunochromatograficzny przeznaczony do detekcji alfa-1 mikroglobuliny płodowej (placental alpha microglobulin-1, PAMG-1) w wydzielinie pochwowej ciężarnych kobiet w warunkach <i>in vitro</i> z użyciem sterylnej wymazówki dopochwowej dostarczonej w zestawie. Do wykonania testu nie są wymagane dodatkowe urządzenia. Wyrób ułatwia szybką ocenę ryzyka porodu przedwczesnego w ciągu ≤ 7 dni od momentu pobrania próbki z szyjki macicy i pochwy u kobiet w ciąży z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi porodu przedwczesnego, nienaruszonymi błonami owodniowymi i minimalnym rozwarciem szyjki macicy (≤ 3 cm). Probki mogą być pobierane w następującym okresie ciąży: od 20. tygodnia i 0. dnia do 36. tygodnia i 6. dnia. Test PartoSure Test jest przeznaczony do stosowania w warunkach klinicznych przez przeszkolony personel medyczny i nie jest przeznaczony do samokontroli. b) Opis zasady działania metody wykorzystywanej w oznaczeniu lub zasady działania urządzenia W teście PartoSure Test zasady immunochromatografii są wykorzystywane do określania obecności uwalnianego z komórek doczesnowych do jamy owodni podczas ciąży ludzkiego białka PAMG-1 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej w okresie zbliżającego się porodu. Białko PAMG-1 zostało wybrane jako marker przedwczesnego porodu ze względu na jego unikalne cechy, tj. wysoki poziom w płynie owodniowym, niski poziom we krwi i wyjątkowo niski poziom tzw. „tła” (poziom występujący fizjologicznie) w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, gdy błony płodowe są całkowicie nienaruszone. W teście PartoSure Test wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne o wysokiej czułości (M271 i M52), które umożliwiają detekcję bardzo niskich poziomów białka PAMG-1 obecnego

	w wydzielinie szyjkowo-pochwowej kobiet w ciąży. Stężenie tła w przypadku białka PAMG-1 wynosi około 50–220 pikogramów (tj. 0,05–0,22 ng) na 1 ml wydzieliny z pochwy kobiet w ciąży, u których nie występują powikłania. Punkt odcięcia czułości testu to wartość 13–18 razy większa od maksymalnego stężenia tła w przypadku białka PAMG-1. Próbka jest pobierana z pochwy przy użyciu sterylnej wymazówki przez 30 sekund. Następnie wymazówka (zawierająca pobraną próbkę) jest obracana w fiolce z rozpuszczalnikiem przez 30 sekund, po czym wymazówka jest wyrzucana. Pasek testowy PartoSure Test Strip jest następnie umieszczany w fiolce z rozpuszczalnikiem zawierającej rozcieńczoną próbkę. Wynik testu jest gotowy do wizualnego odczytu po 5 minutach. Obecność zarówno linii testowej, jak i kontrolnej wskazuje na wynik pozytywny; obecność samej linii kontrolnej wskazuje na wynik negatywny. Brak obu linii lub obecność samej linii testowej oznacza, że test jest nieważny i należy go powtórzyć. Materiały służące do transportowania nie są dostarczane, ponieważ wyrób jest przeznaczony do użytku w miejscu pobrania próbki. Jeżeli test ma zostać wykonany w innym miejscu w obrębie placówki, w której pobrano próbkę, próbkę transportuje się w rozpuszczalniku, w którym została eluowana. Na podstawie reguł klasyfikacji opartych na ryzyku określonych w załączniku VIII do rozporządzenia IVDR (UE) 2017/746 ustalono, że test PartoSure Test jest wyrobem medycznym do diagnostyki in vitro (IVD) klasy C (reguły 3j i 4b).
3.2 W przypadku gdy wyrób jest zestawem, opis komponentów (w tym status regulacyjny komponentów, na przykład wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro, wyrobów medycznych, i wszelkie kody Basic UDI-DI)	Zestaw testowy PartoSure Test składa się z trzech elementów: sterylnej wymazówki dopochwowej, przezroczystej fiolki z tworzywa sztucznego zawierającej roztwór rozpuszczalnika i paska testowego o przepływie bocznym. Każde opakowanie zawiera 20 zestawów testowych, a każdy zestaw testowy zawiera 1 wymazówkę, 1 rozpuszczalnik i 1 pasek testowy.

3.3 Odniesienie do poprzednich generacji lub wariantów, jeżeli takie istnieją, oraz opis różnic	Brak poprzedniej wersji.
3.4 Opis akcesoriów przeznaczonych do użytku wraz z wyrobem	Nie dotyczy.
3.5 Opis innych wyrobów i produktów przeznaczonych do użytku wraz z wyrobem	Nie dotyczy.
4. Odniesienie do wszelkich mających zastosowanie norm zharmonizowanych i wspólnych specyfikacji	
4 Mające zastosowanie normy zharmonizowane i wspólne specyfikacje	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 EN13975:2003
5. Ryzyko i ostrzeżenia	
5.1 Ryzyko resztkowe i działania niepożądane	• Próbkki i inne materiały do testów są potencjalnie zakaźne, a używane zestawy testowe PartoSure Test stwarzają zagrożenie biologiczne. Pozostałości próbek i oznaczeń należy usuwać zgodnie z lokalnymi procedurami dotyczącymi bezpieczeństwa. • Wyniku testu PartoSure Test nie należy traktować jako bezwzględnego dowodu na obecność lub brak procesu, który doprowadzi do porodu w ciągu ≤7 dni od pobrania próbki. • Wyniku testu PartoSure Test należy zawsze używać w połączeniu z informacjami uzyskanymi w trakcie oceny klinicznej pacjentki oraz innych procedur diagnostycznych, takich jak badanie szyjki macicy, ocena aktywności macicy oraz ocena innych czynników ryzyka.

	• Informacje i instrukcje dostarczone przez producenta są łatwe do zrozumienia i zastosowania przez przewidzianego użytkownika, co pozwala na prawidłową interpretację wyniku uzyskanego przy użyciu wyrobu oraz uniknięcie informacji wprowadzających w błąd. • Należy zachować ostrożność w interpretacji wyników, jeśli próbkę pobrano od pacjentki z niepotwierdzonym wiekiem ciążowym. • Próbkę należy pobrać przed pobraniem próbek do kultur mikrobiologicznych. Pobieranie próbki wymazu z pochwy w celu założenia kultur mikrobiologicznych często wymaga zastosowania agresywnych technik pobierania, które mogą spowodować zeskrobanie śluzówki szyjki macicy lub pochwy i potencjalnie wpłynąć na przygotowanie próbki. • Nie należy pobierać próbek od pacjentek w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia odklejenia łożyska lub łożyska przodującego. • Test PartoSure Test jest przeznaczony wyłącznie do diagnostyki in vitro i żaden komponent zestawu testowego, poza wymazówką, nie powinien mieć kontaktu z pacjentką. • Działanie testu PartoSure Test oceniono na podstawie próbek pobranych z jamy pochwy. Nie należy używać próbek pobranych z innych miejsc. • Komponenty zestawu testowego PartoSure Test są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. • Wyniki testu PartoSure Test są jakościowe, a nie ilościowe. Nie należy dokonywać interpretacji ilościowej na podstawie intensywności linii testowej ani kontrolnej. • Intensywność linii może być różna; wynik testu jest ważny, nawet jeśli linie są blade lub niejednolite. Nie należy interpretować wyniku testu na podstawie intensywności linii. • Test PartoSure Test należy wykonywać wyłącznie u pacjentek z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi porodu przedwczesnego. • Należy uważać, aby nie zanieczyścić wymazówki lub wydzieliny szyjkowo-pochwowej lubrykantami osobistymi (np. żelem nawilżającym K-Y®). Jeśli próbka zawiera >25% lubrykantu osobistego, może on wpłynąć na wchłanianie próbki przez wymazówkę lub na reakcję przeciwciało-antygen testu PartoSure Test i spowodować otrzymanie nieprawidłowych wyników.
--	---

	• Jeśli istnieje podejrzenie, że w ciągu ostatnich 24 godzin pacjentka posmarowała obszar pochwy środkiem odkażającym do stosowania miejscowego (np. kremem zawierającym azotan mikonazolu), nie należy pobierać próbek, dopóki nie upłyną 24 godziny od momentu zaaplikowania środka, ponieważ produkty tego typu, gdy ich ilość przekracza 32% próbek, mogą powodować otrzymanie fałszywie negatywnych wyników testu. • Test PartoSure Test nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet z umiarkowanym lub obfitym krwawieniem z pochwy. Obecność krwawienia z pochwy może spowodować trudności w interpretacji wyniku testu PartoSure Test. Przebadanie takich próbek przy umiarkowanym lub obfitym krwawieniu może spowodować otrzymanie fałszywie pozytywnych wyników. Jeśli po badaniu wzrokowym zaistnieje podejrzenie występowania umiarkowanego lub obfitego krwawienia z pochwy, zalecane jest pobranie próbki po ustąpieniu aktywnego krwawienia. • Jeżeli w próbce stężenie mikroorganizmu <i>Trichomonas vaginalis</i> jest większe niż 10^5 cfu/ml, mogą wystąpić fałszywie negatywne wyniki testu.
5.2 Ostrzeżenia i środki ostrożności	• Nie należy używać testu PartoSure Test po upływie daty ważności, która jest wydrukowana na opakowaniu produktu. • Nie należy używać zestawu, jeśli została naruszona integralność opakowania wymazówki lub paska testowego albo jeśli wyciekła zawartość fiolki z rozpuszczalnikiem. • Nie należy zginać ani składać paska testowego lub foliowej saszetki z paskiem testowym; nieprzestrzeganie tego zalecenia może doprowadzić do uszkodzenia paska i uzyskania nieprawidłowych wyników. • Zestaw testowy PartoSure Test należy przechowywać w suchym miejscu w temperaturze od 15°C do 25°C (od 59°F do 77°F). Nie zamrażać testu. • Test przechowywany w foliowej saszetce w zalecanej temperaturze zachowuje stabilność do upłynięcia daty ważności wydrukowanej na saszetce. • Rozpuszczalnik PartoSure zawiera azydek sodu. Ostrzeżenie! Może działać szkodliwie po połknięciu. Stosować rękawice ochronne / odzież ochronną / ochronę oczu / ochronę twarzy. Azydek sodu może reagować z elementami kanalizacji, tworząc potencjalnie wybuchowe azydki metali. Należy unikać kontaktu ze

	skórą, oczami i odzieżą. W przypadku kontaktu z którymkolwiek z odczynników należy dokładnie spłukać skażony obszar wodą. Podczas utylizacji tego odczynnika należy zawsze obficie przepłukać odpływ wodą, aby uniknąć gromadzenia się zrydków. • Komponenty zestawu testowego PartoSure Test są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
5.3 Inne istotne aspekty bezpieczeństwa, w tym podsumowanie wszelkich zewnętrznych działań korygujących dotyczących bezpieczeństwa (FSCA, w tym FSN), w stosownych przypadkach	Od czasu nabycia testu PartoSure Test przez firmę QIAGEN w 2018 r. nie podjęto żadnych działań FSCA.
6. Podsumowanie oceny działania i obserwacji działania po wprowadzeniu do obrotu (PMPF)	
6.1 Podsumowanie znaczenia naukowego wyrobu	Poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie znaczenia naukowego w odniesieniu do analitu oraz aktualnego stanu wiedzy. Oparto je na połączeniu następujących źródeł: - istotne informacje dotyczące znaczenia naukowego wyrobów przeznaczonych do pomiaru takich samych analitów lub markerów, które w kontekście tej oceny oraz w połączeniu z innymi danymi klinicznymi, laboratoryjnymi i epidemiologicznymi wskazują na przedwczesny poród; - literatura naukowa (recenzowana), uzyskana w wyniku badań przeprowadzonych zgodnie z opisem; - wyniki badań skuteczności klinicznej. Poród przedwczesny jest definiowany jako regularne skurcze macicy powodujące zmiany w szyjce macicy, które rozpoczynają się przed 37. tygodniem ciąży. W Wielkiej Brytanii do porodu przedwczesnego dochodzi dość często, gdzie 8% dzieci rodzi się przed 37. tygodniem ciąży. Jednak w przypadku mniej niż 1% dzieci do porodu dochodzi między 22. a 28. tygodniem ciąży. WHO definiuje podkategorie porodu przedwczesnego (PTB) na podstawie wieku ciążowego:

- skrajnie przedwczesny (poniżej 28. tygodnia ciąży);
- bardzo przedwczesny (28. tydzień do poniżej 32. tygodnia ciąży);
- umiarkowanie do późno przedwczesnego (32. tydzień do poniżej 37. tygodnia ciąży).

Oznaczenie biomarkerów, takich jak białko PAMG-1, wykorzystywane w teście PartoSure Test ułatwia diagnozowanie porodu przedwczesnego oraz jest przeznaczone do użytku w połączeniu z innymi informacjami klinicznymi do oceny ryzyka wystąpienia PTB u kobiet z objawami porodu przedwczesnego, w przypadku których nie doszło do naruszenia błon owodniowych. Testy te mogą być stosowane jako alternatywa dla jakościowego badania pod kątem fibronektyny płodowej lub samej oceny klinicznej, gdy pomiar długości szyjki macicy (cervical length, CL) za pomocą ultrasonografii przezpochwowej (transvaginal ultrasound, TVU) jest niedostępny lub niemożliwy. Wyniki oznaczeń biomarkerów mają pomóc lekarzom w podjęciu decyzji, które kobiety można bezpiecznie odesłać do domu, a które należy przyjąć do szpitala i poddać leczeniu, służącemu opóźnieniu porodu i poprawieniu wyników noworodków.

Wyniki tych oznaczeń są wykorzystywane w połączeniu z oceną kliniczną, np. jeśli wynik testu jest negatywny, a objawy porodu przedwczesnego ustąpiły, kobieta jest wypisywana do domu z nakazem rutynowej kontroli w zakładzie opieki zdrowotnej i zaleceniem powrotu w przypadku ponownego wystąpienia objawów. Jeżeli wynik testu jest negatywny, ale objawy przedwczesnego porodu utrzymują się, kobieta zostaje przyjęta do szpitala oraz monitorowana, a objawy są odpowiednio leczone i monitorowane. Jeśli objawy zostaną skutecznie opanowane, kobieta zostaje wypisana do domu.

Jeżeli wynik testu jest pozytywny, kobieta zostaje przyjęta, a objawy są odpowiednio leczone i monitorowane. Zastosowanie tych testów może przyczynić się do dokładniejszej diagnozy porodu przedwczesnego. Może również przełożyć się na poprawę stanu zdrowia kobiet i ich dzieci oraz zmniejszenie kosztów poprzez skrócenie pobytu w szpitalu, ograniczenie liczby niepotrzebnych przyjęć do szpitala i zminimalizowanie niepotrzebnych transportów między szpitalami. Zastosowanie testów może również umożliwić lepsze planowanie zasobów w oparciu o przewidywane zapotrzebowanie na transport pomiędzy szpitalami i oddziałami intensywnej terapii noworodków.

Poniżej zamieszczono odniesienia literaturowe uzyskane podczas bezstronnych, systematycznych badań literaturowych dotyczących znaczenia naukowego, przeprowadzonych zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami wyszukiwania wg punktacji, oraz przeglądu pod kątem przewidzianego używania wyrobu podlegającego ocenie.

	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>. Styczeń 2016 r.;33(2):208-13. 2. Çekmez Y, Kiran 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>. 26 lipca 2017 r.;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 Lotfi, 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. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i>. Luty 2020 r.;99(2):249-258 5. E1294 - Placental Alpha Microglobin 1 To Predict Spontaneous Preterm Birth In Symptomatic Woman Morales F. 1, Galarce V., Guerra M. (2019). 3 – Poster Presentations, <i>Journal of Perinatal Medicine</i>, 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, <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>. 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, <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>. 8. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. Październik 2018 r.;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. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i>. 17 listopada 2019 r.: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. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> Grudzień 2018 r.;219(6):610.e1-610.e9. 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>, tom 15, nr 3, 2021, s. 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> 24 stycznia 2022 r. 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> Październik 2021 r.;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> Luty 2022 r.;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> 24 lutego 2021 r.: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> 2 października 2020 r.;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> 19 lipca 2021 r.;49(9):1135-1140.
--	--

6.2 Podsumowanie danych dotyczących działania równoważnego wyrobu, w stosownych przypadkach	Nie dotyczy.
6.3 Podsumowanie danych dotyczących działania z przeprowadzonych badania wyrobu przed oznakowaniem CE	Podsumowanie badań skuteczności klinicznej i analitycznej przedstawiono poniżej: Skuteczność kliniczna ocenianego wyrobu • Wartości oczekiwane Test PartoSure Test to immunochromatograficzne oznaczenie bocznego przepływu, przeznaczone do wykrywania obecności ludzkiej alfa-1 mikroglobuliny płodowej (PAMG-1) w płynie owodniowym. Białko PAMG-1 zostało wybrane jako marker służący do dokładnej oceny ryzyka przedwczesnego porodu ze względu na jego unikalne cechy, tj. wysoki poziom w płynie owodniowym, niski poziom we krwi i wyjątkowo niski poziom tła (50–220 pikogramów/ml) w wydzielinie szyjkowo-pochwowej. W teście wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne o czułości umożliwiającej wykrycie 1 ng/ml białka PAMG-1 po elucji do fiolki z rozpuszczalnikiem. Przy rozcieńczeniu 3–4-krotnym po elucji do fiolki z rozpuszczalnikiem stężenie będące punktem odcięcia jest 13–18 razy wyższe od maksymalnego stężenia tła w przypadku białka PAMG-1. Do wykonania analizy wymagana jest próbka wydzieliny szyjkowo-pochwowej pobrana za pomocą wymazówki dopochwowej i ekstrahowana do rozpuszczalnika. Obecność antygenu PAMG-1 jest następnie wykrywana poprzez wprowadzenie testu paskowego bocznego przepływu do fiolki. Próbka przepływa od wkładki chłonnej do membrany nitrocelulozowej, przechodząc przez obszar reaktywny, w którym znajdują się przeciwciała monoklonalne anty-PAMG-1 skoniugowane z cząsteczką złota. Kompleks antygen-przeciwciało przepływa do obszaru testowego, w którym jest immobilizowany przez drugie przeciwciało anty-PAMG-1. Powoduje to pojawienie się linii testowej. Niezwiązane kompleksy antygen-przeciwciało dalej przepływają przez pasek testowy i są immobilizowane przez drugie przeciwciało. Powoduje to pojawienie się linii odpowiadającej kontroli wewnętrznej.

Test PartoSure wykrywa śladowe ilości ludzkiego białka PAMG-1. Stężenie białka PAMG-1 przekraczające wartość 1 ng/ml oznacza podwyższone ryzyko porodu w ciągu kolejnych 7 dni.

Parametry skuteczności:

Precyzję i odtwarzalność określono za pomocą trzech serii testu PartoSure Test w trzech ośrodkach. W każdym z ośrodków badania były przeprowadzane przez trzech różnych użytkowników. Wykorzystywano pięć powtórzeń siedmiu różnych stężeń białka PAMG-1, powyżej i poniżej granicy wykrywalności testu PartoSure Test, obejmujących: stężenie zerowe (0,0 ng/ml), stężenie słabo negatywne (0,2 ng/ml), stężenie niezerowe negatywne (0,5 ng/ml), stężenie równe granicy wykrywalności (1,0 ng/ml) oraz stężenie słabo pozytywne (2,0 ng/ml).

Skuteczność kliniczną testu PartoSure Test oceniono w licznych recenzowanych publikacjach opisujących zastosowanie testu PartoSure w badaniach klinicznych. Aby artykuł mógł zostać uwzględniony w przeglądzie, musiał zawierać listę metod obejmujących wykonanie testu PartoSure zgodnie z obowiązującą wówczas instrukcją używania (IFU) testu. Łącznie w ostatecznej analizie uwzględniono 17 publikacji. Obliczono poniższe dane szacunkowe dotyczące działania testu z odpowiednimi 95-procentowymi przedziałami ufności:

Tabela 1. Czulość i swoistość testu PartoSure Test

Czulość			Swoistość		
Częstotliwość	%	95-procentowy CI	Częstotliwość	%	95-procentowy CI
182 / 323	56,35%	(50,75%, 61,83%)	2743 / 2863	95,81%	(95,01%, 96,51%)

Tabela 2. Dodatnia i ujemna wartość predykcyjna testu PartoSure Test

PPV			NPV		
Częstotliwość	%	95-procentowy CI	Częstotliwość	%	95-procentowy CI
182 / 302	60,26%	(54,50%, 65,82%)	2743 / 2884	95,11%	(94,26%, 95,87%)

Tabela 3. Obliczone wskaźniki wiarygodności wyniku dodatniego i ujemnego

Wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego	Wskaźnik wiarygodności wyniku ujemnego
13,443	0,456

Uwaga: LR+ = prawdziwie pozytywny / fałszywie pozytywny. LR- = prawdopodobieństwo, że wynik testu osoby, u której występuje choroba będzie negatywny / prawdopodobieństwo, że wynik testu osoby, u której nie występuje choroba będzie negatywny.

Reaktywność krzyżowa:

Test PartoSure Test oceniono za pomocą panelu substancji białkowych, takich jak ludzka gonadotropina kosmówkowa, beta-2 glikoproteina trofoblastyczna, ludzki laktogen łożyskowy, alfa-1-fetoproteina, IGFBP-3 i ludzka albumina surowicy, które potencjalnie mogłyby wykazywać reaktywność krzyżową i mogą znajdować się w próbkach wymazu z pochwy. Dziesięć (10) powtórzeń każdej próbki zawierającej substancję potencjalnie reagującą krzyżowo zostało zbadanych przy użyciu niezerowej negatywnej próbki białka PAMG-1 (0,2 ng/ml) oraz próbki słabo pozytywnej (2,0 ng/ml). Każdą substancję, która potencjalnie mogłaby wykazywać reaktywność krzyżową, przebadano w najwyższym stężeniu, które było uważane za klinicznie istotne. Żadna z przebadanych substancji, które potencjalnie mogłyby wykazywać reaktywność krzyżową, nie wykazywała reaktywności krzyżowej z testem PartoSure Test.

Obliczanie czułości, swoistości, PPV i NPV:

W celu wykazania, że odpowiednie wymagania dotyczące produktu zostały spełnione, przeprowadzono badanie literaturowe pod kątem badań klinicznych testu PartoSure, które obejmowały dane prawdziwie negatywne, fałszywie negatywne, prawdziwie pozytywne i fałszywie pozytywne. Pod uwagę wzięto wszystkie publikacje dotyczące testu PartoSure od momentu jego wprowadzenia do obrotu, ale w analizie uwzględniono tylko te publikacje, które zawierały listę metod obejmujących wykonanie testu PartoSure zgodnie z obowiązującą wówczas instrukcją używania (IFU) oraz koniecznie co najmniej krótkie podsumowanie metod w odpowiedniej części Materiały i metody.

Łącznie w analizie uwzględniono 6 recenzowanych publikacji, które zawierały dane dotyczące zarówno testu PartoSure, jak i białka fFN spełniające powyższe kryteria. Dodatkowo w analizie uwzględniono również 11 innych recenzowanych publikacji spełniających powyższe kryteria, w których oprócz białka fFN zbadano również test PartoSure.

Obliczono wartości czułości, swoistości, odpowiadające im procentowe wartości częstości oraz 95-procentowe przedziały ufności. Dodatkowo obliczono wartości PPV (dodatnia wartość predykcyjna), NPV (ujemna wartość predykcyjna) oraz odpowiadające im procentowe wartości częstości i 95-procentowe przedziały ufności. Różne parametry działania obliczono na podstawie tabeli 2x2.

		Metoda referencyjna	
		Pozytywny	Pozytywny
Metody testowe	Pozytywny	A	B
	Negatywny	C	D

Czułość = $a / (a + c)$
 • Swoistość = $d / (b + d)$
 • PPV = $a / (a + b)$
 • NPV = $d / (c + d)$
 • Wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego = $\text{czułość} / (1 - \text{swoistość})$
 • Wskaźnik wiarygodności wyniku ujemnego = $(1 - \text{czułość}) / \text{swoistość}$
 Przedziały ufności obliczono metodą Cloppera-Pearsona lub metodą dokładną.

Skuteczność analityczna ocenianego wyrobu

Podsumowanie badań skuteczności analitycznej przedstawiono poniżej:

- **Precyzja**

Oceniono precyzję w ramach oznaczenia przy użyciu panelu próbek białka PAMG-1 o różnych stężeniach. Trzech różnych operatorów zinterpretowało pięć (5) powtórzeń każdego elementu panelu, używając trzech (3) różnych serii testu PartoSure Test, co łącznie dało 45 oznaczeń na poziom. W tabeli poniżej podano procentowe wartości zgodności wyników ujemnych i dodatnich, podzielone na kategorie wg stężenia białka PAMG-1 i serii pasków testowych.

Tabela 4. Procentowe wartości zgodności wyników negatywnych i pozytywnych dla każdego stężenia białka PAMG-1 i każdej serii pasków testowych, z odpowiadającymi im 95-procentowymi przedziałami ufności

Miara zgodności	Stężenie PAMG-1	Seria	Częstotliwość wyników zgodnych	Odsetek wyników zgodnych	Dolna granica dokładnego dwustronnego 95-procentowego przedziału ufności	Górna granica dokładnego dwustronnego 95-procentowego przedziału ufności
NPA	0,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%

• Odtwarzalność

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie odtwarzalności w celu oceny działania testu PartoSure Test wykonywanego przez wielu operatorów w ośrodkach badawczych. Do badania wykorzystano trzy ośrodki, które były docelowymi miejscami testowania w szpitalach i ośrodkach zdrowia. W każdym z nich do przeprowadzenia testów zatrudniono trzech różnych operatorów. Próbkę testową składały się z panelu składającego się z pięciu (5) elementów o różnych stężeniach PAMG-1:

Próbka 1: Negatywny (brak PAMG-1, próbka jest roztworem rozpuszczalnika)

Próbka 2: Słabo negatywny (0,2 ng/ml PAMG-1)

Próbka 3: Wysoce negatywny (0,5 ng/ml PAMG-1)

Próbka 4: Stężenie w analitycznym punkcie odcięcia (1,0 ng/ml PAMG-1)

Próbka 5: Stężenie 2x powyżej analitycznego punktu odcięcia (2,0 ng/ml PAMG-1)

Każdy operator w każdym ośrodku wykonał testy pięciu powtórzeń każdego stężenia, co dało łącznie 15 powtórzeń na ośrodek i 45 powtórzeń dla każdego stężenia. Tabela poniżej zawiera procentowe wartości zgodności wyników ujemnych i dodatnich, skategoryzowane wg stężenia białka PAMG-1 i ośrodka badającego każdą próbkę testową.

Tabela 5. Procentowe wartości zgodności wyników negatywnych i pozytywnych dla każdego stężenia białka PAMG-1 i ośrodka, z odpowiadającymi im 95-procentowymi przedziałami ufności

Miara zgodności	Stężenie PAMG-1	Ośrodek	Częstotliwość wyników zgodnych	Odsetek wyników zgodnych	Dolna granica dokładnego dwustronnego 95-procentowego przedziału ufności	Górna granica dokładnego dwustronnego 95-procentowego przedziału ufności
NPA	0,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,2 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
NPA	0,5 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	1,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	1	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	2	15/15	100,00%	78,20%	100,00%
PPA	2,0 ng/ml	3	15/15	100,00%	78,20%	100,00%

• Granica wykrywalności (Limit of Detection, LoD)

Granica wykrywalności (LoD) jest definiowana jako najniższe stężenie analitu, które można konsekwentnie wykrywać (zwykle w $\geq 95\%$ próbkach określonego typu badanych w rutynowych warunkach laboratoryjnych). W tym kontekście kryterium dopuszczalności wymagane do określenia granicy LoD to $\geq 95\%$ wyników pozytywnych. W badaniu precyzji i odtwarzalności uwzględniono próbki, w przypadku których stężenie wykrywane przez przeciwciała monoklonalne wynosiło nieco poniżej wartości 1 ng/ml będącej punktem odcięcia. Stężenia te wyniosły 0,9 ng/ml i 0,7 ng/ml. Stężenia tych próbek nie nadawały się do pomiaru odtwarzalności z powodu naturalnej

zmienności wartości odcięcia oznaczenia, ale były odpowiednie do pomiaru granicy LoD, ponieważ w zestawie danych uwzględniono punkt odcięcia o stężeniu 1 ng/ml, więc C₉₅ można było zmierzyć przy użyciu tych próbek. Tabela poniżej zawiera podsumowanie wszystkich danych uzyskanych podczas weryfikacji precyzji i odtwarzalności, w tym stężenia opisanych powyżej próbek, które nie były istotne w kontekście odtwarzalności, ale były odpowiednie do określenia granicy LoD. Zgodnie z definicją granicy LoD wartość granicy LoD wynosi 1,0 ng/ml, ponieważ w przypadku stężenia 0,9 ng/ml wynik pozytywny został uzyskany w 86% ze 135 powtórzeń.

Tabela 6. Wyniki badania granicy LoD z 95-procentowymi przedziałami ufności

[PAMG-1]	WSZYSTKIE badane serie testu PartoSure			
	Negatywny	Pozytywny	Odsetek pozytywnych	95-procentowy CI (%)
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)

• **Określenie punktu odcięcia**

Do określenia klinicznego punktu odcięcia wynoszącego 1 ng/ml podczas badania przy użyciu paska testowego PartoSure Test Strip w rozpuszczalniku PartoSure Solvent zastosowano podejście oparte na ryzyku, na podstawie stężenia tzw. tła białka PAMG-1 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej oraz stężenia po późniejszej elucji wymazówki z próbką, ponieważ podejście tego typu pozwalało na uzyskanie maksymalnej ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) oraz swoistości klinicznej, przy jednoczesnym zminimalizowaniu prawdopodobieństwa wyników fałszywie pozytywnych. W porównaniu z innymi dostępnymi na rynku testami diagnostycznymi, ułatwiającymi przewidywanie czasu porodu, kliniczny punkt odcięcia wynoszący 1 ng/ml zapewnia porównywalną, jeśli nie lepszą, czułość kliniczną i dodatnią wartość predykcyjną (PPV). Równocześnie badania weryfikacyjne dostarczyły danych popartych statystycznie wskazujących na granicę LoD na poziomie 1 ng/ml. Kliniczny punkt odcięcia wynoszący 1 ng/ml wykrywany za pomocą testu PartoSure Test odpowiada granicy LoD wynoszącej ≥95% wyników pozytywnych przy tym stężeniu.

- **Dokładność i poprawność**

W przypadku oznaczania białka PAMG-1 nie istnieje metoda referencyjna (złoty standard). Nie ma dostępnych wzorcowych materiałów referencyjnych pozwalających na przeprowadzenie badania dokładności i poprawności testu PartoSure Test. Ponadto test PartoSure Test jest oznaczeniem jakościowym. Ze względu na to, że test AmniSure wykrywa ten sam marker biochemiczny, białko PAMG-1, badanie dokładności i poprawności testu PartoSure Test zostało przeprowadzone poprzez porównanie go do testu AmniSure Test przy użyciu tych samych przygotowanych materiałów. Łącznie sześćdziesiąt (60) powtórzeń zostało zbadanych przy użyciu testów AmniSure i PartoSure (po 25 powtórzeń dla białka PAMG-1 w stężeniu 2,0 ng/ml (próbki pozytywne) i stężeniu 0,2 ng/ml (próbki negatywne)). Kryteria dopuszczalności zdefiniowano jako odsetek wyników PartoSure zgodnych z wynikami AmniSure wynoszący $\geq 90,0\%$. W przypadku badań dokładności i poprawności testów AmniSure i PartoSure zgodność wyników testów AmniSure i PartoSure wyniosła 100%.

- **Substancje zakłócające**

W celu oceny potencjalnych zakłóceń testu PartoSure Test zbadano substancje endogenne, antybiotyki, produkty do pielęgnacji zdrowia dla kobiet oraz leki stosowane w razie dolegliwości podczas ciąży.

Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EP07-A2 „Interference Testing in Clinical Chemistry” instytutu CLSI.

Celem badania było ustalenie, czy substancje, które mogą znajdować się w próbkach wymazu z pochwy, mają wpływ na wyniki testu PartoSure Test.

Przebadano następujące potencjalne substancje zakłócające: występujący naturalnie endogenny czynnik zakłócający, 17-OH-progesteron, oraz trzy grupy egzogennych czynników zakłócających: antybiotyki (stosowane w postaci tabletek doustnych, roztworów do wstrzykiwań lub kremów dopochwowych), produkty do pielęgnacji zdrowia dla kobiet (produkty pod prysznic i do kąpieli) oraz leki stosowane w razie dolegliwości podczas ciąży (stosowane w postaci tabletek doustnych, roztworów do wstrzykiwań, wlewów dożylnych).

W przypadku każdej substancji zakłócającej tego samego dnia ten sam analityk, który nie posiadał żadnych informacji na temat próbek (zastosowano zaślepienie), badał za pomocą testu PartoSure Test dziesięć (10) powtórzeń próbek o stężeniu 0,2 lub dziesięć (10) powtórzeń o stężeniu 2,0 ng/ml białka PAMG-1. Substancja była uznawana za niezakłócającą detekcji białka PAMG-1, jeśli odsetek prawidłowych i ważnych wyników wynosił $\geq 95,0$.

- Lubrykant osobisty o stężeniu 50% (w/o) zakłócał szybkość przepływu i spowodował, że paski wg kryteriów oceny ważności zostały uznane za nieważne. W przypadku stężenia 25% (w/o) paski uznano za ważne.
- Stwierdzono, że krem z mikonazolem i mydło mogą potencjalnie zakłócać działanie pasków PartoSure. Krem z mikonazolem o stężeniu 50% (w/o) nie spełnił kryteriów dopuszczalności w postaci $\geq 95,0\%$ prawidłowych rozpoznań, ale spełnił je przy stężeniu 32% (w/o). Mydło o stężeniu 4% (w/o) nie spełniło kryteriów dopuszczalności. Mydło o stężeniu 2% (w/o) spełniło kryteria dopuszczalności w postaci $\geq 95,0\%$ prawidłowych wyników. Żadna z pozostałych badanych potencjalnych substancji zakłócających nie wykazała działania zakłócającego w sprawdzanych stężeniach.

● Nasienie i moczu

Próbkę o stężeniu niezerowym negatywnym (0,2 ng/ml białka PAMG-1) i próbkę o stężeniu słabo pozytywnym (2,0 ng/ml białka PAMG-1) przebadano pod kątem wpływu nasienia i moczu na wyniki, używając 10 odrębnych próbek nasienia oraz 10 odrębnych próbek moczu matki. Nie wykazano wpływu nasienia ani moczu matki na wyniki testu PartoSure.

● Krwawienie położnicze

Próbkę o stężeniu niezerowym negatywnym (0,2 ng/ml białka PAMG-1) i próbkę o stężeniu słabo pozytywnym (2,0 ng/ml białka PAMG-1) przebadano pod kątem wpływu krwi na wymazówce dopochwowej służącej do pobierania próbki na wyniki, używając dziesięciu (10) odrębnych próbek krwi matki, które zmieszano w taki sposób, aby reprezentowały trzy (3) poziomy krwawienia położniczego: „śladowe”, „umiarkowane” lub „ciężkie” (w celu uzyskania każdego z poziomów wykorzystano minimalną wymaganą ilość krwi matki). W przypadku obecności śladowych ilości krwi na wymazówce służącej do pobierania próbki test PartoSure Test działa prawidłowo. Natomiast umiarkowane lub ciężkie krwawienie z pochwy

może spowodować trudności w interpretacji wyników testu PartoSure Test oraz doprowadzić do uzyskania fałszywie pozytywnych wyników. Wyniki przedstawiono w tabeli 7 poniżej.

Tabela 7. Wyniki badania substancji zakłócających (krew matki)

Miara zgodności	Stężenie PAMG-1	Kategoria zanieczyszczenia krwią matki	Częstotliwość wyników zgodnych	Odsetek wyników zgodnych
NPA	0,2 ng/ml	Ciężkie	5/10	50%
		Umiarkowane	8/10	80%
		Śladowe	10/10	100%
PPA	2,0 ng/ml	Ciężkie	10/10	100%
		Umiarkowane	10/10	100%
		Śladowe	10/10	100%

*Kategorie domieszek krwi matki określono na podstawie subiektywnej oceny sfotografowanych wymazówek PartoSure, które umieszczono w roztworach o różnych ilościach domieszek krwi; fotografie zostały przejrane i ocenione przez 53 pracowników opieki zdrowotnej.

• **Potencjalne mikroorganizmy egzogenne**

W przypadku każdej substancji zakłócającej tego samego dnia ten sam analityk, który nie posiadał żadnych informacji na temat próbek (zastosowano zaślepienie), badał za pomocą testu PartoSure Test dziesięć (10) próbek o stężeniu 0,2 ng/ml i dziesięć (10) próbek o stężeniu 2,0 ng/ml białka PAMG-1. Zbadano cztery (4) różne stężenia potencjalnych egzogennych mikroorganizmów zakłócających, takich jak *Streptococcus agalactiae* z grupy B (GBS), *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* oraz *Gardnerella vaginalis* (egzogenne czynniki zakłócające), wynoszące 1x10⁷ komórek/ml (lub cfu/ml), 1x10⁶ komórek/ml (lub cfu/ml), 1x10⁵ komórek/ml (lub cfu/ml) oraz 1x10⁴ komórek/ml (lub cfu/ml). Mikroorganizm był uznawany za niezakłócający detekcji białka PAMG-1, jeśli odsetek prawidłowych i ważnych wyników wynosił ≥95,0% (co najmniej 19 ważnych, prawidłowych wyników na 20 badanych pasków). W przypadku każdego badanego stężenia białka PAMG-1 wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem negatywnym były negatywne, natomiast wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem pozytywnym były pozytywne (100% prawidłowych rozpoznań) niezależnie od obecności GBS.

W przypadku poszczególnych badanych stężeń białka PAMG-1 i substancji zakłócających wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem negatywnym były negatywne, natomiast wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem pozytywnym były pozytywne (z wyjątkiem próbek z dodatkiem mikroorganizmu *Trichomonas vaginalis* w stężeniach 10^6 cfu/ml oraz 10^7 cfu/ml).

Wyniki badania wskazują, że mikroorganizmy GBS, *Candida albicans* oraz *Gardnerella vaginalis* w stężeniu do 10^7 cfu/ml oraz mikroorganizm *Trichomonas vaginalis* w stężeniu do 10^5 cfu/ml nie zakłócają działania testu PartoSure.

- **Reaktywność krzyżowa**

Zbadano następujące potencjalne substancje reagujące krzyżowo: ludzka gonadotropina kosmówkowa, trofoblastyczna beta-2-glikoproteina, ludzki laktogen łożyskowy, alfa 1-fetoproteina, IGFBP-3 i ludzka albumina surowicy. Dziesięć powtórzeń każdej sztucznie utworzonej próbki zawierającej substancję potencjalnie reagującą krzyżowo zostało zbadanych tego samego dnia przez jednego analityka, który nie posiadał żadnych informacji na temat próbek, przy użyciu niezerowej próbki negatywnej (0,2 ng/ml białka PAMG-1) oraz próbki słabo pozytywnej (2,0 ng/ml białka PAMG-1). Każdą substancję, która potencjalnie mogłaby wykazywać reaktywność krzyżową, przebadano w najwyższym stężeniu, które było uważane za klinicznie istotne. W przypadku poszczególnych badanych stężeń białka PAMG-1 i substancji reagujących krzyżowo wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem negatywnym były negatywne. Wszystkie próbki z oczekiwanym wynikiem pozytywnym były pozytywne (z wyjątkiem jednej próbki).

- **Efekt haka wysokiej dawki**

Test PartoSure został oceniony pod kątem potencjalnego efektu haka wysokiej dawki. Sześćdziesiąt (60) powtórzeń, po dziesięć (10) z każdej z sześciu (6) wyprodukowanych serii pasków testowych PartoSure, zostało zbadanych przy użyciu próbek utworzonych sztucznie o stężeniu 40 µg/ml.

Wyniki badania wykazały, że w przypadku testu PartoSure nie występuje efekt haka wysokiej dawki, ponieważ wyniki uzyskane dla wszystkich powtórzeń były pozytywne.

- **Stabilność**
 - **Stabilność próbek**

Stabilność próbek, w przypadku których zastosowano test PartoSure, została oceniona w celu określenia stabilności próbki po znanym okresie przechowywania w temperaturze 2–8°C lub 15–30°C.

W celu określenia stabilności próbek podczas użytkowania oraz wpływu czasu trwania i okresu przechowywania na stabilność próbek razem z testem PartoSure zastosowano próbkę o stężeniu niezerowym negatywnym (0,2 ng/ml białka PAMG-1) i próbkę o stężeniu słabo pozytywnym (2,0 ng/ml białka PAMG-1). Próbki zastosowane w badaniu stabilności próbek podczas użytkowania były przechowywane w temperaturze 2–8°C przez maksymalnie 120 godzin oraz w temperaturze 15–30°C przez maksymalnie 24 godziny; w przypadku każdego czasu oraz każdej serii testu zbadano cztery (4) powtórzenia. W badaniu wykazano, że próbki przechowywane w temperaturze 2–8°C przez 120 godzin oraz w temperaturze 15–30°C przez 24 godziny zachowały stabilność podczas użytkowania, co przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Wyniki badania stabilności próbki według czasu przechowywania i serii 2–8°C

Seria	Stężenie	0 godz.	12 godz.	24 godz.	48 godz.	72 godz.	120 godz.
Seria 1	0,2 ng/ml (oczekiwany wynik negatywny)	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 2		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 3		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 1	2 ng/ml (oczekiwany wynik pozytywny)	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Seria 2		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Seria 3		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4

15–30°C

Seria	Stężenie	0 godz.	12 godz.	24 godz.	48 godz.	72 godz.	120 godz.
Seria 1	0,2 ng/ml (oczekiwany wynik negatywny)	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 2		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 3		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Seria 1	2 ng/ml (oczekiwany wynik pozytywny)	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Seria 2		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
Seria 3		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4

- **Stabilność pasków testowych — opakowanie w formie foliowej saszetki**

Oceniono stabilność paska PartoSure Strip po wyjęciu z foliowej saszetki. Podczas tego testu 3 różne serie pasków testowych przeznaczonych do detekcji białka PAMG-1 wyjęto z foliowych saszetek 6,5 godziny przed punktem czasowym w postaci rzeczywistego użycia paska. Trzy (3) serie przetestowano przy użyciu 2 stężeń: 0,2 ng/ml i 2,0 ng/ml. Z każdym stężeniem testowano po 10 pasków z każdej serii, co łącznie dało 60 pasków. W przypadku 100% pasków używanych w teście PartoSure Test uzyskano wyniki odpowiadające wynikom oczekiwanym. Badanie stabilności pasków testowych po otwarciu saszetki wykazało zatem, że test PartoSure może zostać użyty w ciągu 6 godzin od wyjęcia z opakowania w postaci foliowej saszetki.

- **Stabilność paska testowego w okresie magazynowania**

Oceniono stabilność paska PartoSure Strip w okresie magazynowania. Paski testowe przechowywano przez okres ≥ 32 miesięcy w temperaturze pokojowej (15–25°C) (przewidziana temperatura przechowywania). Wykorzystane próbki zawierały materiał referencyjny reprezentujący białko PAMG-1 w stężeniach odpowiednio 0 ng/ml, 0,5 ng/ml, 1,0 ng/ml i 5,0 ng/ml. Przetestowano cztery (4) serie pasków testowych PartoSure, a dla każdego poziomu próbek utworzonych sztucznie przeprowadzano test w 10 powtórzeniach. Próbki utworzone sztucznie: negatywna — nie zawiera białka PAMG-1, zawiera sam rozpuszczalnik; nienegatywna — zawiera białko PAMG-1 w stężeniu 0,5 ng/ml; pozytywna — zawiera białko PAMG-1 w stężeniu 1,0 ng/ml; wysoce pozytywna — zawiera białko PAMG-1 w stężeniu 5,0 ng/ml. Punkty czasowe, w których wykonywano testy przy użyciu pasków przechowywanych w temperaturze pokojowej, to 0, 32, 33 i 41 miesięcy.

Paski testowe PartoSure zachowują stabilność przez co najmniej 32 miesiące, jeśli są przechowywane zgodnie z warunkami przechowywania określonymi przez producenta (w temperaturze pokojowej). Po uzyskaniu oznakowania CE zgodnie z przepisami obowiązującymi dla zestawu okres magazynowania testu PartoSure wynosi 32 miesiące.

○ **Stabilność podczas transportu**

W badaniu dotyczącym transportu oceniono stabilność pasków testowych i rozpuszczalnika PartoSure w celu określenia stabilności tych elementów w ekstremalnych warunkach środowiskowych (zimowe i letnie warunki stresowe służące do odtworzenia warunków panujących podczas transportu międzynarodowego ze Stanów Zjednoczonych (72-godzinny międzynarodowy, przyspieszony transport lotniczy)).

Tabela 9: Wyniki badania dotyczącego transportu — TP6 (punkt czasowy 6)

Zmienne grupujące		Udział		Dwustronny 95-procentowy przedział ufności	
Warunek	TTP	Stosunek	Odsetek	Dolna granica	Górna granica
Kontrola	6	60 / 60	100,00%	94,04%	100,00%
Lato	6	60 / 60	100,00%	94,04%	100,00%
Zima	6	60 / 60	100,00%	94,04%	100,00%

W punkcie czasowym 6, 180 na 180 badanych pasków testowych (60/60 dla kontroli, 60/60 dla zimy, 60/60 dla lata) dało oczekiwany wynik dla badanych stężeń białka PAMG-1 (wynik negatywny dla stężenia 0,2 ng/ml i wynik pozytywny dla stężenia 2,0 ng/ml), co oznaczało, że kryterium dopuszczalności w postaci $\geq 95,0\%$ prawidłowych wyników lub takiej samej lub większej wartości udziału prawidłowych wyników uzyskanych w kontrolnych warunkach przechowywania w tym samym punkcie czasowym zostało spełnione. Wyniki przedstawione w tabeli 9 wskazują, że test PartoSure Test zachowywał stabilność w badanych warunkach (zima, lato), gdy był używany po wystawieniu na działanie temperatur wykraczających poza zalecaną temperaturę przechowywania w każdym punkcie czasowym badania, w tym jeden miesiąc po upływie terminu ważności.

○ **Stabilność odczynników w okresie magazynowania**

Niniejsze badanie jest w toku, dlatego przedstawiono pośrednie wyniki badania. Trzy (3) serie rozpuszczalnika oraz dziesięć (10) próbek o stężeniu 0,2 ng/ml i dziesięć (10) próbek o stężeniu 2,0 ng/ml białka PAMG-1 (dla których zastosowano zaślepienie) zostało zbadanych przy użyciu testu PartoSure Test. Kryteria dopuszczalności są następujące — w każdym punkcie czasowym badania (testing time point, TTP) odsetek prawidłowych rozpoznań uzyskanych dla próbek przy użyciu danych ze wszystkich 3 serii rozpuszczalników powinien wynosić $\geq 90,0\%$.

	Wyniki (100,00%) spełniły kryteria dopuszczalności w postaci $\geq 90,0\%$. W związku z tym rozpuszczalnik pozostaje stabilny przez 24 miesiące (w temperaturze od 15°C do 25°C). Mimo że pośredni czas stabilności rozpuszczalnika w okresie magazynowania wynosi 24 miesiące, firma QIAGEN zamierza zapewnić 32-miesięczny czas stabilności w okresie magazynowania zestawu, a po uzyskaniu oznakowania CE zgodnie z przepisami obowiązującymi dla zestawu, dane dla rozpuszczalnika będą wynosić około 48 miesięcy.
6.4 Podsumowanie danych dotyczących działania z innych źródeł, w stosownych przypadkach	Na ocenę działania wyrobu składają się następujące kryteria: znaczenie naukowe, skuteczność analityczna i skuteczność kliniczna razem z analizą ryzyka, analizą stosunku korzyści do całkowitego ryzyka oraz planowaną obserwacją działania po wprowadzeniu do obrotu. Wykazanie skuteczności klinicznej wyrobu oparto na jednym lub kombinacji poniższych punktów: • badania skuteczności klinicznej; • recenzowana literatura naukowa; • opublikowane doświadczenia uzyskane podczas rutynowych badań diagnostycznych. Artykuł 56 (4) rozporządzenia IVDR stanowi, że zgodnie z załącznikiem XIII część A sekcja 2 przeprowadza się badania skuteczności klinicznej, chyba że należy uzasadnić oparcie się na innych źródłach danych dotyczących skuteczności klinicznej. Badania sugerowały, że wyrób PartoSure jest dokładniejszym narzędziem służącym do przewidywania spontanicznego porodu przedwczesnego niż „podobny” test Actim Partus. Różne testy w kierunku fibronektyny płodowej i pHIGFBP-1 w porównaniu do testu PartoSure nie są na tyle istotne, aby można je było zalecić w codziennej praktyce. Test PartoSure jest lepszym narzędziem predykcyjnym spontanicznego porodu w ciągu 7 dni przy zachowaniu bardzo wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej. Potwierdzono wyniki, zgodnie z którymi test PartoSure jest dokładniejszym narzędziem predykcyjnym porodu przedwczesnego w porównaniu z pomiarem długości szyjki macicy.

	Test w kierunku białka PAMG-1 (alfa-1 mikroglobulina płodowa) wykazywał wysoką wartość PPV (dodatnia wartość predykcyjna) i wartość NPV (ujemna wartość predykcyjna) w przypadku spontanicznego porodu przedwczesnego wśród kobiet, u których występowały objawy, a autorzy doszli do wniosku, że test PartoSure może być wiarygodnym narzędziem prognostycznym wykorzystywanym w położnictwie klinicznym. Autorzy doszli również do wniosku, że test w kierunku białka PAMG-1 jest statystycznie lepszy od pomiaru długości szyjki macicy pod względem wartości PPV i NPV oraz swoistości przewidywania spontanicznego porodu przedwczesnego w ciągu 7 dni. Test w kierunku białka PAMG-1 wykazywał wyższą dokładność przewidywania porodu w ciągu <7 dni w porównaniu do szyjki macicy o długości <25 mm i liczby skurczów. Test w kierunku białka PAMG-1 charakteryzował się wyższym wskaźnikiem wiarygodności wyniku pozytywnego w przypadku porodów przed 37. tygodniem. Autorzy doszli również do wniosku, że test w kierunku białka PAMG-1 wykazywał skuteczność na takim samym poziomie jak test w kierunku białka fFN w kontekście wykluczania spontanicznego porodu przedwczesnego w kohorcie współczesnej składającej się z kobiet, u których występowały objawy, lecz statystycznie okazał się lepszy w przewidywaniu takiego porodu.
6.5 Ogólne podsumowanie dotyczące działania i bezpieczeństwa	Na podstawie przeglądu danych dotyczących skuteczności analitycznej testu PartoSure jak również skuteczności klinicznej wyrobu, można wywnioskować, że zastosowanie tego wyrobu wiąże się z ogólnymi korzyściami dla pacjenta.
6.6 Bieżące lub planowane obserwacje działania po wprowadzeniu do obrotu	Na podstawie zebranych dowodów wskazujących, że test PartoSure Test spełnia wymagania oceny działania, uznano, że test jest bezpieczny i skuteczny, gdy jest używany zgodnie z przewidzianym zastosowaniem, i nie występują żadne dopuszczalne ryzyka resztkowe, dlatego stwierdzono, że obecnie nie jest wymagane prowadzenie żadnych obserwacji działania tego wyrobu po wprowadzeniu do obrotu.
7. Spójność pomiarowa wartości przypisanych	
7.1 Objaśnienie jednostki miary, w stosownych przypadkach	Nie dotyczy.

7.2 Identyfikacja zastosowanych materiałów referencyjnych i/lub referencyjnych procedur pomiarowych wyższego rzędu stosowanych przez producenta do kalibracji wyrobu	Nie dotyczy.
8. Sugerowany profil i szkolenie użytkowników	
8.1 Sugerowany profil i szkolenie użytkowników	Test PartoSure Test jest przeznaczony do stosowania w warunkach klinicznych przez przeszkolony personel medyczny i nie jest przeznaczony do samokontroli.

9. Historia zmian

Numer wersji dokumentu SSP	Data wydania	Opis zmiany	Wersja zatwierdzona przez jednostkę notyfikowaną
01	Maj 2023 r.	Wygenerowanie dokumentu	☒ Tak Zatwierdzenie w języku: angielskim ☐ Nie (dotyczy wyłącznie klasy C (IVDR, artykuł 48 (7)), w przypadku której dokument SSP nie został jeszcze zatwierdzony przez jednostkę notyfikowaną)
02	Październik 2023 r.	Zaktualizowano reguły klasyfikacji na: reguły 3j i 4b	☒ Tak Zatwierdzenie w języku: angielskim ☐ Nie (dotyczy wyłącznie klasy C (IVDR, artykuł 48 (7)), w przypadku której dokument SSP nie został jeszcze zatwierdzony przez jednostkę notyfikowaną)

03	Styczeń 2025 r.	Zastosowano nowy szablon MDCG 2022-9. 6.3 Zaktualizowano sekcję dotyczącą stabilności podczas transportu oraz część dotyczącą stabilności odczynników w okresie magazynowania.	☒ Tak Zatwierdzenie w języku: angielskim ☐ Nie (dotyczy wyłącznie klasy C (IVDR, artykuł 48 (7)), w przypadku której dokument SSP nie został jeszcze zatwierdzony przez jednostkę notyfikowaną)
----	--------------------	---	--