

cobas[®] CMV

Kvantitativt nukleinsyratest för användning på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

För användning på cobas[®] 5800-systemet

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

För användning på cobas[®] 6800/8800-systemen

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 eller

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 eller

P/N: 09051554190

Innehållsförteckning

Avsedd användning	5
Sammanfattning och förklaring av testet	5
Reagens och material	8
cobas® CMV-reagens och -kontroller.....	8
cobas omni-reagens för provberedning.....	11
Förvaring och hantering av reagens.....	12
Reagenshantering för cobas® 5800 System.....	12
Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems	13
Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System.....	13
Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems	14
Instrument och programvara som behövs.....	14
Försiktighetsåtgärder och information om hantering.....	15
Varningar och säkerhetsåtgärder	15
Reagenshantering	15
God laboratoriesed	16
Provtagning, transport och förvaring av prover	16
Prover.....	16
Bruksanvisning	18
Anmärkningar om testet	18
Köra cobas® CMV på cobas® 5800 System.....	18
Köra cobas® CMV på cobas® 6800/8800 Systems	19
Resultat	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 5800 System	20
Kontrollresultat på cobas® 5800 System	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems.....	20
Tolkning av resultat	21
Tolkning av resultat för cobas® 5800 System	22
Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems.....	22
Testets begränsningar	22

Utvärdering av icke-klinisk prestanda 23

Viktiga prestandaegenskaper på cobas® 6800/8800 Systems	23
Detektionsgräns (LoD)	23
Linjärt intervall.....	24
Precision – inom laboratoriet	25
Verifiering av genotyp.....	25
Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover.....	26
Specificitet.....	27
Analytisk specificitet.....	27
Analytisk specificitet – interfererande substanser.....	28
Prestanda jämfört med testet COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV	29
Felfrekvens inom hela systemet	30
Korskontamination	30

Utvärdering av klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems 31

Klinisk reproducerbarhet	31
Utvärdering av klinisk prestanda: population som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)	32
Klinisk överensstämmelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)	34
Överensstämmelse vid baseline	34
Upphörandeanalys per dag.....	36
Total överensstämmelse mellan olika nivåer av virusmängd	39
Metodjämförelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation.....	43
Bias vid utvalda nivåer av virusmängd	47
Medelvärde för differens för parade prover	48
Tillåten total differens (ATD)	49
Överensstämmelse med negativa prover.....	52
Utvärdering av klinisk prestanda: patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT).....	53
Klinisk överensstämmelse i HSCT-populationen.....	54
Metodjämförelse i populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation	63
Slutsats	73
Systemekvivalens/systemjämförelse	73

Ytterligare information.....	74
Viktiga testegenskaper	74
Symboler	75
Teknisk support.....	76
Tillverkare och importör	76
Varumärken och patent.....	76
Copyright.....	76
Referenser.....	77
Revidering av dokumentet	79

Avsedd användning

cobas® CMV är ett *in vitro*-test för nukleinsyraamplifiering för kvantifiering av cytomegalovirus (CMV) DNA i human EDTA-plasma.

cobas® CMV är avsett som hjälpmedel vid diagnos och hantering av CMV hos patienter som mottagit fasta organ via transplantation och hos patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation. Testet kan användas i dessa populationer för att bedöma behovet av att påbörja antiviral behandling. Hos patienter som får anti-CMV-behandling kan seriella DNA-mätningar användas för att bedöma virologiskt svar på behandlingen.

Resultaten från **cobas® CMV** måste tolkas med hänsyn till alla relevanta kliniska fynd och laboratoriefynd.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

Humant cytomegalovirus (CMV) är en viruspatogen som tillhör familjen herpesvirus och som är vanligt förekommande i befolkningar i hela världen.^{1,2} Hos immunkompetenta värdar är infektioner med CMV ofta asymptomatiska, men primär lytisk infektion kan förekomma som ett akut mononukleosliknande syndrom. När CMV har förvärvats består det oftast som en livslång latent infektion som kan reaktiveras intermittent. Perifera mononukleära blodceller av myeloid härkomst (men inte lymfocyter) och endotelceller framstår som de huvudsakliga ställena för CMV-infektion.³ CMV förblir i en latent fas i monocyter/makrofager hos människor.² Latent infekterade personer kan ha viruset i sina kroppsvätskor (t.ex. urin och saliv) och vara asymptomatiska, och kan på så sätt smitta andra. Personer med nedsatt immunförsvar, bland annat spädbarn, mottagare av transplanterade organ och AIDS-patienter, löper stor risk att utveckla allvarliga primära CMV-infektioner eller reaktiveringar av latent CMV som innebär höga sjuk- och dödstal.⁴ Allvarliga manifestationer av CMV-sjukdom innefattar retinit, polyradikulit, gastroenterit, hepatit, encefalit, esofagit, enterokolit, pankreatit, nefrit, bortstötning av organ, pneumoni och CMV-virusyndrom.⁵⁻⁷

Vår nuvarande kunskap om kliniskt relevanta trösklar för utveckling av CMV-sjukdom kommer från ett antal studier där olika tekniker, studiepopulationer och slutpunkter har använts.⁸⁻¹³ Generellt sett är en högre virusmängd associerad med större risk för att utveckla CMV-sjukdom. Förhållandet mellan viremi och sjukdom är sigmoidalt; dvs. risken för CMV-sjukdom ökar avsevärt efter att CMV-virusmängden når ett ”kritiskt tröskelvärde”. Exempelvis när en laboratorie-utvecklad helblods-CMV-DNA-analys användes för att testa mottagare av transplanterad lever var det kritiska tröskelvärdet $\geq 5 \log_{10}$ kopior/ml CMV-DNA.¹¹ Hos patienter med HIV/AIDS har CMV-DNA-nivåerna korrelerat med risk för CMV-sjukdom och generell dödlighet.¹⁴⁻¹⁷

De aktuella laboratorieutvecklade metoderna för CMV-DNA-kvantifiering är dock begränsade på grund av brist på standardiserade resultat, vilket kan leda till en högre nivå av variabilitet mellan laboratorier och mellan analyser.¹⁸

Validering av reproducerbarheten för CMV-DNA-virusmängden är av avgörande betydelse för att säkerställa konsekventa resultat vid behandling av patienter med CMV-sjukdom. De aktuella riktlinjerna som är baserade på precisionen för PCR-tester anger att förändringarna av virusmängden vid seriella mätningar ska vara minst 3-dubbla ($0,5 \log_{10}$) för att få representera biologiskt viktiga förändringar. Eftersom variabiliteten är störst vid låga koncentrationer kan förändringarna av virusmängden behöva vara större än 5-dubbla ($0,7 \log_{10}$) när titervärdena ligger nära analysens nedre kvantifieringsgräns för att anses vara signifikanta.¹⁰

Det råder fortfarande oenighet om det exakta tröskelvärde på grund av variabilitet mellan analyser, men konceptet med kritiskt tröskelvärde verkar vara giltigt och har rapporterats i studier av naturlig historik som visade att högre virusmängder korrelerar med ökad risk för att utveckla CMV-sjukdom.⁸⁻¹² I en studie där testet COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR användes, fastställdes ett gränsvärde för att förutse sjukdom på mellan 2 000 och 5 000 kopior/ml hos CMV-seropositiva mottagare av transplanterad lever.¹⁰

Princip för NAT-testning

Laboratoriemetoderna för diagnos av utbredd infektion och aktiv invärtes sjukdom för mänskligt CMV omfattar isolering av virus genom cellodling från perifera vita blodkroppar (PBL), histologi av biopsier, serologiska metoder, mätning av pp65-antigen samt detektion av CMV-DNA med polymeraskedjereaktion (PCR).¹⁹ Serologi är endast av värde för att bestämma om en patient har varit infekterad med CMV tidigare och riskerar reaktivering. Metoder med odling har dåligt prediktivt värde, kräver mer än 48 timmar för resultat och har begränsad nytta för patienter med nedsatt immunförsvar. Antigenemi-analysen pp65 är arbetskrävande och fordrar att blodet bearbetas inom 6 timmar efter provtagning på grund av minskad antigenemi vid förvaring.²⁰ Dessutom är pp65-analysen komplicerad att utföra på neutropena patienter. Direkt detektion av CMV-DNA genom realtids-PCR-metoder ger potentiellt ett brett dynamiskt intervall, precision och hög sensitivitet.

Förklaring av testet

cobas® CMV är ett kvantitativt test som körs på **cobas® 5800 System**, **cobas® 6800 System** och **cobas® 8800 System**.

cobas® CMV möjliggör detektion och kvantifiering av CMV-DNA i EDTA-plasma hos infekterade patienter.

Virusmängden kvantifieras mot en icke-CMV-DNA-kvantifieringsstandard (DNA-QS) som tillsätts i varje prov under probearbetningen. DNA-QS är även avsedd för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen. Dessutom används tre externa kontroller i testet: en positiv med hög titer, en positiv med låg titer och en negativ kontroll. De högpositiva och lågpositiva externa kontrollerna tillverkas av spädning från stammaterial med en titer som är spårbar till WHO:s internationella standard för CMV. Varje amplifierings-/detektionskit-lot är kalibrerad spårbart till WHO:s internationella standard för CMV.

Användningsprinciper

cobas® CMV är baserat på helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas® 5800 System** är utformat som ett integrerat instrument. **cobas® 6800/8800 Systems** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av **cobas® 5800-** eller **cobas® 6800/8800 System-programmet** som tilldelar testresultat för alla tester enligt följande: mål inte detekterat, CMV-DNA detekterat < LLoQ (nedre kvantifieringsgräns), CMV-DNA detekterat > ULoQ (övre kvantifieringsgräns) eller ett värde i det linjära intervallet $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta lambda DNA-QS-molekyler extraheras samtidigt. Sammanfattningsvis frisätts viral nukleinsyra genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare tas bort med efterföljande tvättreagenssteg, och renad nukleinsyra elueras från glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av mål-nukleinsyra från provet uppnås genom användning av mål-virus specifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i CMV-DNA-polymerasgenen (UL54). Selektiv amplifiering av DNA-QS uppnås genom användning av sekvensspecifika forward- och reverse-primers som väljs för att inte ha någon homologi med CMV-genomet. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för amplifieringen. Mål- och DNA-QS-sekvenserna amplifieras samtidigt med hjälp av en universell PCR-amplifieringsprofil med fördefinierade temperatursteg och antal cykler. I master-mixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon).²¹⁻²³ Eventuella kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar elimineras med hjälp av AmpErase-enzymet (ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikon elimineras dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® CMV-master-mixen innehåller en detektionsprob som är specifik för CMV-målsekvenser och en som är specifik för DNA-QS. Proberna är märkta med målspecifika fluorescerande reporterfluorokromer som möjliggör samtidig detektion av CMV-mål och DNA-QS i två olika kanaler.^{24, 25} Fluorescenssignalen för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive mål på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med 5'-till-3'-nukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Realtidsdetektion och urskiljning av PCR-produkter uppnås genom att mäta fluorescensen i de frisläppta reporterfluorokromerna för de virala målen och DNA-QS.

Reagens och material

cobas® CMV-reagens och -kontroller

Material som medföljer för cobas® CMV anges i Tabell 1. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 2 till Tabell 4, Tabell 8 och Tabell 9.

Riskinformationen för produkten finns i avsnittet **Reagens och material** och i avsnittet **Försiktighetsåtgärder och information om hantering**.

Tabell 1 cobas® CMV
(CMV)

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09040897190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 test
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin. Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
DNA-kvantifieringsstandard (DNA-QS)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-CMV-DNA-konstrukt som inte binder CMV-DNA men har en unik probbindningsregion (ej infektiöst DNA), < 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
CMV Master Mix-reagens 2 (CMV MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % uppströms- och nedströms-CMV-primers, < 0,01 % forward- och reverse-primers för kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för CMV och CMV-kvantifieringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

Tabell 2 cobas® CMV Control Kit**(CMV CTL)**

Förvaras i 2–8 °C

För användning på cobas® 5800-systemet (P/N 09040919190)

För användning på cobas® 6800/8800-systemen (P/N 07001037001 och P/N 09040919190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
CMV-lågpositiv kontroll (CMV L(+))C	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, CMV-DNA som inte PCR-metoder kan detektera 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning. 55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).
CMV-högpositiv kontroll (CMV H(+))C	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, CMV-DNA som inte PCR-metoder kan detektera 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning. 55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

Tabell 3 cobas® NHP Negative Control Kit**(NHP-NC)**

Förvaras i 2–8 °C

För användning på cobas® 5800-systemet (P/N 09051554190)

För användning på cobas® 6800/8800-systemen (P/N 07002220190 och P/N 09051554190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
Negativ kontroll, normal human plasma (NHP-NC)	Normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade tester för antikropp mot HCV, antikropp mot HIV-1/2, HBsAg, antikropp mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA och HBV-DNA icke detekterbart med PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	16 ml (16 × 1 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P272: Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning. 55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

cobas omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas omni-reagens för provberedning

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
cobas omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 test	Ej tillämpligt
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxy- bensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotritol, natriumdivätecitrat EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.	4 × 875 ml	 FARA H302 + H332: Skadligt vid förtäring eller vid inandning. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

09198997001-03SV

Doc Rev. 3.0

11

Förvaring och hantering av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
cobas® CMV	2–8 °C
cobas® CMV Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Reagenshantering för cobas® 5800 System

Reagens som laddas i cobas® 5800 System förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 6 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 6 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 5800 System.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 5800 System

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet
cobas® CMV	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 36 dagar**
cobas® CMV Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar**
cobas® NHP Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar**
cobas omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk.

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i cobas® 5800 System.

Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems

Reagens som laddas i cobas® 6800/8800 Systems förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. cobas® 6800/8800 Systems tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 7 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 7 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® CMV	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 40 timmar
cobas® CMV Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 8 timmar
cobas® NHP Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 10 timmar
cobas omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i cobas® 6800/8800 Systems.

Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System

Tabell 8 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
Tip CORE TIPS med filter, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats	07435967001 eller 08030073001

Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 9 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall och behållare för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats och kit-låda	07435967001 och 07094361001 eller 08030073001 och 08387281001

Instrument och programvara som behövs

cobas® 5800-programmet och **cobas® CMV**-analyspaketet för **cobas® 5800** System ska installeras på instrumentet **cobas® 5800**. Programmet Data Manager och en pc för **cobas® 5800** System medföljer systemet.

cobas® 6800/8800-programmet och **cobas® CMV**-analyspaketet måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet.

Tabell 10 Instrument

Utrustning	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flyttbart alternativ)	05524245001 och 06379672001
cobas® 6800 System (fast plattform)	05524245001 och 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Provinmatningsmodul	06301037001

Mer information finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas® 5800** System eller **cobas® 6800/8800** Systems.

Obs! Kontakta Roche kundsupport om du vill ha en detaljerad beställningslista över primär- och sekundärrör, provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna hålls rena.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- **cobas® CMV** har inte utvärderats för användning som ett screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter.
- Alla patientprover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{26, 27} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® CMV** och **cobas® 5800/6800/8800 Systems** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill sker, desinficera omedelbart med en färsk lösning bestående av natriumhypoklorit 0,6 % i destillerat eller avjoniserat vatten (hushållsblekmedel utspätt 1:10) eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® CMV Control Kit** och **cobas® NHP Negative Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med PCR-metoder och inget detekterbart CMV-DNA hittades. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- **Frys inte helblod eller prover som sparas i primärrör.**
- Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från närmaste Roche-representant.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Informera berörd lokal myndighet om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte material om det finns tecken på läckage.
- **cobas omni** Lysis Reagent innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas® CMV-testkitet**, **cobas omni** MGP Reagent och **cobas omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.

- Låt inte **cobas omni** Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypoklorit-lösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratoriesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Handskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas**® CMV-kit och **cobas omni**-reagens för att förhindra kontaminering. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,6 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten (hushållsblekmedel utspätt 1:10). Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på **cobas**® 5800/6800/8800-instrumentet ska anvisningarna i användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas**® 5800 eller **cobas**® 6800/8800 Systems följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

OBS! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

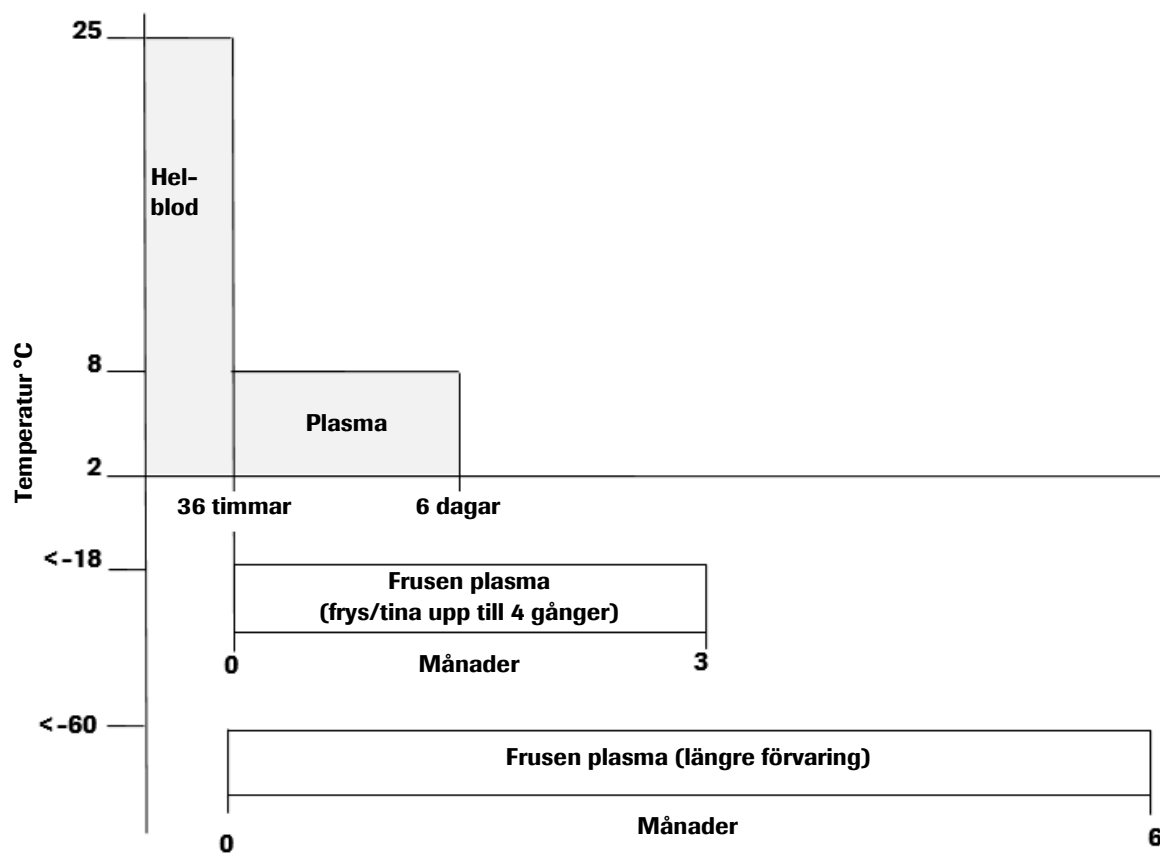
Förvara alla prover vid de angivna temperaturerna.

Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.

Om du använder frusna prover i sekundärrör placerar du proverna i rumstemperatur (15–30 °C) tills de är helt tinade, och sedan blandar du dem en kort stund (t.ex. genom att vortexa 3–5 sekunder) och centrifugerar dem för att samla hela provvolymen i botten av röret.

Prover

- Helblod ska samlas upp i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant. Följ provrörstillverkarens instruktioner. Se Bild 1.
- Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant kan förvaras och/eller transporteras i upp till 36 timmar i 2–25 °C innan plasmapreparation. Centrifugering ska utföras enligt tillverkarens instruktioner.
- Plasmaprover som separerats från helblod inom 24 timmar efter provtagning kan förvaras och/eller transporteras i upp till 6 dagar i 2–8 °C eller i upp till 12 veckor i –20 °C ± 2 °C. Vid längre förvaring i upp till 6 månader rekommenderas temperaturer på –75 °C ± 15 °C.
- Plasmaprover är hållbara i upp till fyra frys/tiningscykler om de fryses i ≤ –18 °C.
- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.

Bild 1 Villkor för provförvaring

Obs! Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant kan förvaras och/eller transporteras i upp till 36 timmar i 2–25 °C innan plasmapreparation, men separerade plasmaprover kan sedan inte förvaras utan måste analyseras direkt.

Bruksanvisning

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas®** CMV-testreagens, **cobas®** CMV Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit eller **cobas omni**-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsartiklar. De är endast avsedda för engångsbruk.
- I användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 Systems finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

Köra cobas® CMV på cobas® 5800 System

Minimiprovolymen för körning av **cobas®** CMV är 525 µl, varav 350 µl bearbetas vid användning av **cobas omni**-sekundärrör. En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas®** 5800 System. Bild 2 sammanfattar proceduren nedan.

Bild 2 **cobas®** CMV-testprocedur på **cobas®** 5800 System

1	Logga in i systemet
2	Ladda prover i systemet • Ladda provrack i systemet • Systemet förbereds automatiskt • Beställ tester
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontroll-minirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på spädningsbuffert • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet • Mata ut tomma kontroll-minirack • Mata ut tomma testspecifika reagenskassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Köra cobas® CMV på cobas® 6800/8800 Systems

Minimiprovolymen för körning av cobas® CMV är 525 µl, varav 350 µl bearbetas vid användning av cobas omni-sekundärrör. En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till cobas® 6800/8800 Systems. Bild 3 sammanfattar proceduren nedan.

Bild 3 cobas® CMV-procedur på cobas® 6800/8800 Systems

1	Logga in i systemet Tryck på Start för att förbereda systemet Beställ tester
2	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet • Ladda testspecifik reagenskasset • Ladda kontrollkassetter • Ladda pipettspetsar • Ladda processplattor • Ladda MGP-reagens • Ladda amplifieringsplattor • Fyll på spådningsbuffert • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
3	Ladda prover i systemet • Ladda provrack och racket för igensatta spetsar på provinmatningsmodulen • Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start manually" (Starta manuellt) i användargränssnittet eller låt körningen starta automatiskt efter 120 minuter eller om provomgången är full
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolum för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Resultat

cobas® 5800 System och **cobas® 6800/8800 Systems** fastställer automatiskt CMV-DNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna. CMV-DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på **cobas® 5800 System**

- En negativ kontroll [(-) C] och två positiva kontroller, en lågpositiv kontroll [CMV L(+)C] och en högpositiv kontroll [CMV H(+)C] bearbetas minst var 72:a timme och i varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande bestämmelserna.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 5800**-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för resultaten.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas® 5800**-programmet baserat på misslyckade negativa eller positiva kontroller.

OBS! **cobas® 5800 System** levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Kontrollresultat på **cobas® 5800 System**

Resultaten för kontrollerna visas i **cobas® 5800**-programmet i appen "Controls".

- Kontroller är markerade med "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om alla targets för kontrollen har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om alla targets eller en target för kontrollen har rapporterats som ogiltig.
- Kontroller som är markerade med "Invalid" har en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.
- Om en av de positiva kontrollerna är ogiltig upprepar du testningen av alla positiva kontroller och alla associerade prover. Om den negativa kontrollen är ogiltig upprepar du testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på **cobas® 6800/8800 Systems**

- En negativ kontroll [(-) C] och två positiva kontroller, en lågpositiv kontroll [CMV L(+)C] och en högpositiv kontroll [CMV H(+)C] bearbetas i varje provomgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 6800/8800**-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Provomgången är giltig om inga flaggor visas för samtliga tre kontroller, vilket inkluderar en negativ kontroll och två positiva kontroller: CMV L(+)C, CMV H(+)C. Resultatet för den negativa kontrollen visas som (-) C och den lågpositiva och högpositiva kontrollen visas som CMV L(+)C respektive CMV H(+)C.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas® 6800/8800**-programmet baserat på misslyckade negativa och positiva kontroller.

Kontrollflaggor på cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 11 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) C	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den negativa kontrollen är inte negativt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
CMV L (+) C	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den lågpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.
CMV H (+) C	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.

Om omgången är ogiltig måste du upprepa testningen av hela omgången inklusive prover och kontroller.

Tolkning av resultat

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 5800 System-** och **cobas® 6800/8800 Systems-**programmen och/eller i rapporter. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla både giltiga och ogiltiga provresultat.

Tabell 12 Tolkning av enskilda target-resultat

Resultat	Betydelse
Target Not Detected	CMV-DNA inte detekterat. Rapportera resultat som "CMV not detected".
< Titer Min	Beräknad titer ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ). Rapportera resultat som "CMV detected, less than (Titer Min)". Titer min = 34,5 IU/ml
Titer	Beräknad titer ligger inom analysens linjära intervall – större än eller lika stor som Titer Min och mindre än eller lika stor som Titer Max. Rapportera resultat som "(Titer) of CMV detected".
> Titer Max ^a	Beräknad titer ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULOQ). Rapportera resultat som "CMV detected, greater than (Titer Max)". Titer max = 1,0E+07 IU/ml

^a Provresultat > Titer Max hänvisar till CMV-positiva prover som detekterats med titrar över analysens övre kvantifieringsgräns (ULOQ). Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med CMV-negativ human EDTA-plasma och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn.

Tolkning av resultat för cobas® 5800 System

Resultaten för proverna visas i **cobas® 5800**-programmet i appen ”Results”.

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 5800**-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som ”Valid” (Giltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla kontroll-target-resultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som ”Invalid” (Ogiltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla kontroll-target-resultat har rapporterats som ogiltiga.
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll
- Värdena i kolumnen ”Results” (Resultat) för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 12 ovan.
- Om ett eller flera prov-targets har markerats med ”Invalid” visar **cobas® 5800**-programmet en flagga i kolumnen ”Flags” (Flaggor). Mer information om varför prov-targets har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagg-information) visas i vyn med detaljerad information.

Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 6800/8800 Systems**-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover markeras med ”Yes” i kolumnen ”Valid” om alla begärda target-resultat rapporterade giltiga resultat. Prover som markeras med ”No” i kolumnen ”Valid” kan behöva tolkas och åtgärdas ytterligare.
- Värdena för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 12 ovan.

Testets begränsningar

- **cobas® CMV** har endast validerats för användning tillsammans med **cobas® CMV Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** och **cobas omni Wash Reagent** för användning på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Detta test har endast validerats för användning med EDTA-plasma. Testning av andra provtyper med **cobas® CMV** kan resultera i felaktiga resultat. Mätningar av virusmängder i plasma är inte direkt jämförbara andra provtyper.
- Kvanitifiering av CMV-DNA kan påverkas av provtagningsmetod, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
- Mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på CMV-DNA-polymerasgenen (UL54) som täcks in av **cobas® CMV** kan påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i för låg kvantifiering av virus eller misslyckad detektering av förekomst av virus. **cobas® CMV** minskar den här risken genom användning av redundanta amplifieringsprimers.
- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.

- **cobas® CMV** är inte avsett att användas som screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter och har inte utvärderats som ett diagnostiskt test för att bekräfta förekomst av CMV-infektion.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda

Viktiga prestandaegenskaper på cobas® 6800/8800 Systems

Detektionsgräns (LoD)

WHO:s internationella standard

Detektionsgränsen för **cobas® CMV** fastställdes genom analys av seriella spädningar av WHO:s första internationella standard för humant cytomegalovirus-DNA (WHO:s första internationella HCMV-standard) för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology) erhållet från NIBSC, i CMV-negativ human EDTA-plasma. Paneler med åtta koncentrationsnivåer plus ett blankprov testades med tre loter av **cobas® CMV**-testreagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument.

Resultaten för EDTA-plasma visas i Tabell 13. Studien visar att **cobas® CMV** detekterade CMV-DNA vid en koncentration på 23 IU/ml eller högre med en träffsannolikhet på $\geq 95\%$.

Tabell 13 Detektionsgräns i EDTA-plasma

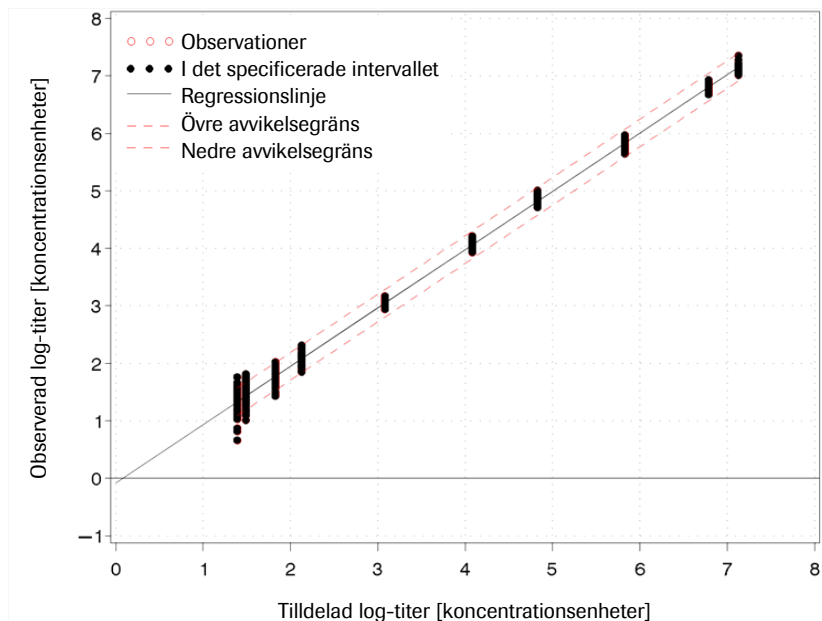
Input-koncentration för titer (CMV-DNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
Detektionsgräns med PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	20,6 IU/ml 95 % konfidensintervall: 17,9–24,3 IU/ml		

Linjärt intervall

Linjäriteten för cobas® CMV utvärderades med hjälp av en spädningsserie som bestod av 10 panelprover med DNA-koncentrationer av CMV-genotypen gB-1 som täckte in analysens linjära intervall ($2,45\text{E}+01$ IU/ml till $1,34\text{E}+07$ IU/ml). Varje panelprov testades med 48 replikat över tre loter av cobas® CMV-testreagens, och resultaten för studien presenteras i Bild 4.

Linjäritet för cobas® CMV visades från $2,45\text{E}+01$ IU/ml till $1,34\text{E}+07$ IU/ml.

Bild 4 Bestämning av linjärt intervall i EDTA-plasma



Precision – inom laboratoriet

Precision för cobas® CMV bestämdes genom analys av seriella spädningar av odlat virus med hög titer (Merlin, gB-1-genotyp) i CMV-negativ EDTA-plasma. Tio spädningsnivåer testades i 48 replikat för varje nivå över tre loter av cobas® CMV-testreagens med tre instrument och tre användare under 12 dagar. Varje prov genomgick hela cobas® CMV-testproceduren på det helt automatiska cobas® 6800/8800 Systems. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 14.

cobas® CMV visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 2,45E+01 IU/ml till 1,34+07 IU/ml.

Tabell 14 Precision inom laboratoriet för cobas® CMV

Nominell koncentration (IU/ml)	Tilldelad koncentration (IU/ml)	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alla loter
		SD	SD	SD	Poolad SD
2,00E+07	1,34E+07	0,03	0,06	0,02	0,04
9,11E+06	6,11E+06	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	6,71E+05	0,05	0,03	0,06	0,05
1,00E+05	6,71E+04	0,06	0,05	0,03	0,05
1,80E+04	1,21E+04	0,06	0,04	0,05	0,05
1,80E+03	1,21E+03	0,04	0,03	0,04	0,04
2,00E+02	1,34E+02	0,13	0,10	0,11	0,12
1,00E+02	6,71E+01	0,14	0,11	0,09	0,12
4,60E+01	3,09E+01	0,20	0,23	0,17	0,20
3,65E+01	2,45E+01	0,22	0,20	0,23	0,22

Verifiering av genotyp

Prestandan för cobas® CMV på CMV-glykoprotein B-genotyper utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna 2 till 4
- Verifiering av det linjära intervallet för genotyperna 2 till 4

Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

CMV-celldodlingssupernatanter för tre olika glykoprotein B-genotyper (gB-2, gB-3 och gB-4) späddes till tre olika koncentrationsnivåer i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 63 replikat för varje nivå. Testningen utfördes med tre loter av **cobas®** CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 15. De här resultaten bekräftar att **cobas®** CMV detekterade CMV-DNA för tre olika genotyper vid en koncentration på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 15 Verifiering av detektionsgräns för CMV-DNA-genotyper

	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml
Genotyp	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff- sannolikhet i % (95 % KI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff- sannolikhet i % (95 % KI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff- sannolikhet i % (95 % KI*)
gB-2	63	61	96,8 (99,6 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-3	63	57	90,5 (96,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-4	63	55	87,3 (94,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Övre ensidigt 95 % konfidensintervall

Verifiering av linjärt intervall för genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

Spädningsserierna som användes i studien för verifiering av linjäritet för genotyper i **cobas®** CMV bestod av sju panel-prover som täckte in analysens linjära intervall. Testningen utfördes med två loter av **cobas®** CMV-reagens; 16 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för **cobas®** CMV verifierades för alla tre genotyperna (gB-2, gB-3 och gB-4).

Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover

Prestandan för **cobas®** CMV på läkemedelsresistenta CMV-prover utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir eller Foskarnet)
- Verifiering av det linjära intervallet för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir eller Foskarnet)

Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foscarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir eller Cidofovir)

Cellodlingssupernatanter för två olika läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foscarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir eller Cidofovir) späddes till tre olika koncentrationsnivåer i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 63 replikat för varje nivå. Testningen utfördes med tre loter av **cobas**® CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 16. De här resultaten bekräftar att **cobas**® CMV detekterade CMV-DNA för två olika prover som var resistenta mot Foscarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir vid koncentrationer på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 16 Verifiering av detektionsgräns för läkemedelsresistenta CMV-prover

Läkemedels-resistens	Mutations plats i UL54	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml
		Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff-sannolikhet i % (95 % KI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff-sannolikhet i % (95 % KI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff-sannolikhet i % (95 % KI*)
Foscarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Övre ensidigt 95 % konfidensintervall

Verifiering av linjärt intervall för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foscarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir)

Spädningsserierna som användes för verifiering av linjäritet för **cobas**® CMV vid mätning av läkemedelsresistenta CMV-prover bestod av sju panelprover som täckte in analysens linjära intervall. Testningen utfördes med två loter av **cobas**® CMV-reagens; 16 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för **cobas**® CMV verifierades för båda de två läkemedelsresistenta CMV-proverna (resistenta mot Foscarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir).

Specifitet

Specifiteten för **cobas**® CMV bestämdes genom analys av CMV-negativa EDTA-plasmaprover från individuella blodgivare. Här testades 608 enskilda EDTA-plasmaprover med två loter av **cobas**® CMV-reagens. Alla prover testades som negativa för CMV-DNA. I testpanelen var specifiteten för **cobas**® CMV 100 % (nedre ensidig 95-procentig konfidensgräns: 99,5 %).

Analytisk specifitet

Den analytiska specifiteten för **cobas**® CMV utvärderades genom att späda en provpanel med mikroorganismer till en koncentration på 1,00E+06 partiklar, kopior, IU, genomekvivalenter eller CFU/ml med CMV-DNA-positiv och CMV-DNA-negativ EDTA-plasma. De specifika organismer som testades listas i Tabell 17. Varje panelprov utvärderades med **cobas**® CMV. Inga av icke-CMV-patogenerna visades interferera med testets prestanda.

Tabell 17 Mikroorganismer som testades för korsreaktivitet

Virus	Bakterier	Svamp
Adenovirus typ 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein-Barr-virus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatit B-virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatit C-virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes simplexvirus typ 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes simplex-virus typ 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Humant herpesvirus typ 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Humant herpesvirus typ 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Humant herpesvirus typ 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Humant immunbristvirus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Humant immunbristvirus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Humant papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-virus	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-zoster-virus	-	-

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Förhöjda nivåer av triglycerider (34,5 g/l), konjugerat bilirubin (0,25 g/l), okonjugerat bilirubin (0,25 g/l), albumin (58,7 g/l), hemoglobin (2,9 g/l) och humant DNA (2 mg/l) i proverna testades vid förekomst och avsaknad av CMV-DNA. De testade endogena interferenserna visades inte interferera med testprestandan för cobas® CMV.

Påverkan av förekomst av autoimmuna sjukdomar, t.ex. systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (RA) och antinukleära antikroppar utvärderades också vid förekomst och avsaknad av CMV-DNA. Dessutom testades läkemedelsföreningarna som listas i Tabell 18 vid tre gånger C_{max} vid förekomst och avsaknad av CMV-DNA.

Alla potentiellt interfererande substanser har visats inte interferera med testets prestanda.

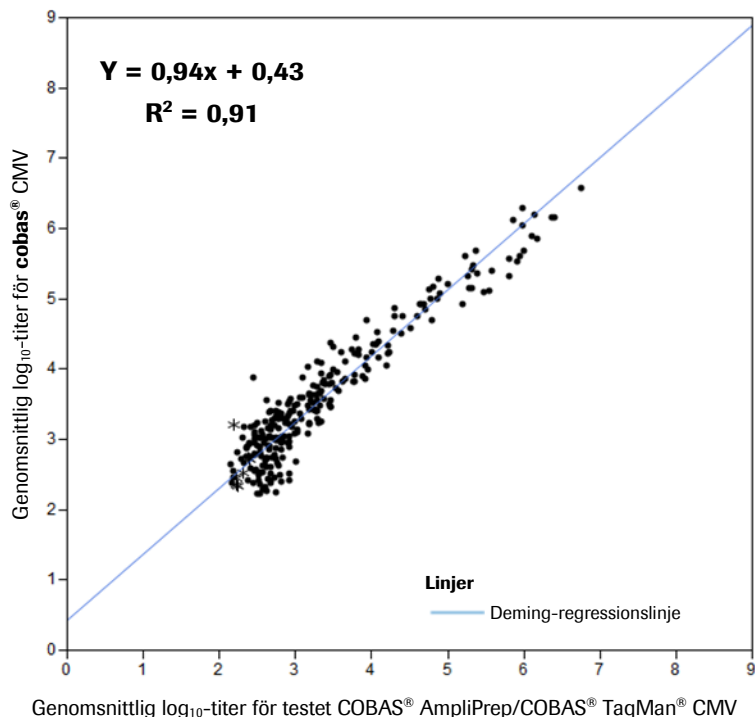
Tabell 18 Läkemedelsföreningar testade för interferens med kvantifiering av CMV-DNA med **cobas®** CMV

Läkemedelsgrupp	Generiskt läkemedelsnamn	Generiskt läkemedelsnamn
Antimikrobiellt	Cefotetan	Sulfametoxazol
Antimikrobiellt	Kaliumklavulanat	Ticarcillin disodium
Antimikrobiellt	Flukonazol	Trimetoprim
Antimikrobiellt	Piperacillin	Vankomycin
Antimikrobiellt	Tazobactam sodium	-
Föreningar för behandling av herpesvirus	Ganciklovir	Cidofovir
Föreningar för behandling av herpesvirus	Valganciclovir	Foskarnet
Immunosuppressiva	Azatioprin	Prednison
Immunosuppressiva	Cyklosporin	Sirolimus
Immunosuppressiva	Everolimus	Tacrolimus
Immunosuppressiva	Mykofenolat mofetil	-
Immunosuppressiva	Mykofenolsyra	-

Prestanda jämfört med testet COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Prestandan för testet **cobas®** CMV och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV jämfördes genom analys av EDTA-plasmaprover från CMV-smittade patienter. Totalt 275 EDTA-plasmaprover som testades i duplikat och som representerade alla CMV-genotyper var giltiga och låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen. Deming-regressionsanalys utfördes.

Resultaten för Deming-regressionen visas i Bild 5.

Bild 5 Regressionsanalys för cobas® CMV jämfört med kvantitativt CAP/CTM CMV-test

Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för cobas® CMV bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikat med ett CMV-positivt kliniskt prov. De här proverna testades vid en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$.

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för CMV-målet, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % (95 % konfidensintervall 0–3,6 %).

Korskontamination

Nivån för korskontamination för cobas® CMV bestämdes genom testning av 240 replikat av ett normalt, CMV-negativt humant EDTA-plasmaprov och 225 replikat av ett CMV-prov med hög titer vid $1,00\text{E}+06$ IU/ml. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 240 replikat av det negativa provet var negativt, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 % (95 % konfidensintervall 0–1,5 %).

Utvärdering av klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems

Klinisk reproducerbarhet

Reproducerbarheten för cobas® CMV utvärderades i EDTA-plasma på cobas® 6800 System. Testningen av reproducerbarhet och variabilitet mellan loter utfördes på 3 platser med 3 reagensloter. Två användare på varje plats testade varje reagenslot i 6 dagar (3 dagar för användare 1 och 3 dagar för användare 2). Två körningar utfördes varje dag och 3 replikat av varje panelprov utfördes för varje körning. Data analyserades med en blandad modell för att uppskatta den totala variansen. Resultaten av utvärderingen sammanfattas i Tabell 19 till Tabell 21 nedan.

Tabell 19 nedan visar den kliniska reproducerbarheten för analysen vid punkter över det linjära intervallet. De relativa bidragen till den observerade variansen för olika faktorer visas.

Tabell 19 Tillämpbar procentandel av den totala variansen (% TV), standardavvikelse (SD) för den totala precisionen och lognormal CV (%) för CMV-DNA-koncentrationen (log₁₀ IU/ml) efter positivt panelprov

Förväntad CMV-DNA- konc. (log ₁₀ IU/ml)	Observerat medelvärde ^a för CMV- DNA-konc. (log ₁₀ IU/ml)	Antal tester ^b	Lot % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Plats % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Användare/ dag % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Körning % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Inom körning % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Total precision SD ^f	Total precision (CV %) ^g
2,01	2,07	324	1 % (2,97) 0,0129	6 % (6,49) 0,0282	0 % (0,00) 0,0000	3 % (4,47) 0,0194	90 % (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	10 % (4,29) 0,0186	13 % (4,85) 0,0210	3 % (2,50) 0,0109	0 % (0,00) 0,0000	74 % (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	23 % (7,26) 0,0315	0 % (0,00) 0,0000	0 % (0,22) 0,0010	0 % (0,00) 0,0000	77 % (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	15 % (5,16) 0,0224	3 % (2,31) 0,0100	1 % (1,52) 0,0066	0 % (0,00) 0,0000	81 % (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Obs! Tabellen inkluderar bara resultat med detekterbar virusmängd.

^a Beräknat med proceduren SAS MIXED.

^b Antal giltiga tester med detekterbar virusmängd.

^c % TV = Bidrag till den totala variansen i procent.

^d Beräknat med varianskomponenten från SAS MIXED-proceduren.

^e CV % = Lognormal variationskoefficient i procent = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^f Beräknat med den totala variabiliteten från SAS MIXED-proceduren.

^g Beräknat med den totala variabiliteten från SAS MIXED-proceduren.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; konc. = koncentration; SD = standardavvikelse; sqrt = kvadratroten.

Tabell 20 nedan visar den uppskattade detekterbara skillnaden i virusmängd för varje positivt panelprov. Den detekterbara viktningförändringen kan användas för att bedöma statistiskt signifikanta förändringar i en patients virusmängd vid seriella mätningar.

Tabell 20 Detekterbar skillnad i virusmängd efter positivt panelprov

Förväntad CMV-DNA-konc. (log ₁₀ IU/ml)	Observerat medelvärde för CMV-DNA-konc. (log ₁₀ IU/ml)	Antal tester ^a	Standardavvikelse för den totala precisionen (log ₁₀ IU/ml)	Standardavvikelse för skillnaden mellan två mätningar ^b	95 % CL ^c (±log ₁₀ IU/ml)	Detekterbar viktningförändring ^d
2,01	2,07	324	0,11	0,16	0,31	2,06
3,26	3,27	322	0,06	0,08	0,16	1,46
3,86	3,90	324	0,07	0,09	0,18	1,53
6,70	6,74	324	0,06	0,08	0,16	1,45

Obs! Tabellen inkluderar bara resultat med detekterbar virusmängd. Analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ) är 3,45E+01 IU/ml och den övre kvantifieringsgränsen (ULOQ) är 1,0E+07 IU/ml.

^a Antal giltiga tester med detekterbar virusmängd.

^b Standardavvikelse för skillnaden mellan två mätningar = $\sqrt{2 \times (\text{standardavvikelse för den totala precisionen})^2}$.

^c 95% CL = konfidensgräns = $1,96 \times \text{standardavvikelsen för skillnaden mellan två mätningar}$.

^d Detekterbar viktningförändring = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{total standardavvikelse})^2})}$.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; sqrt = kvadratroten.

Tabell 21 nedan visar resultaten för det negativa panelprovet för **cobas® 6800 System**.

Tabell 21 Resultat för reproducerbarhet för det negativa panelprovet

Förväntad CMV-DNA-koncentration	Antal giltiga tester	Positiva resultat	Negativa resultat	Procentuell överensstämmelse för negativa resultat ^a	95 % exakt KI ^b
Negativ	323	0	323	100,00	(98,86/100,00)

^a Procentuell överensstämmelse för negativa resultat = $(\text{antal negativa resultat} \div \text{totalt antal giltiga tester i negativt panelprov}) \times 100 \%$.

^b Beräknat med Clopper-Pearson Exact-metoden för beräkning av binomialt konfidensintervall.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; KI = konfidensintervall.

Utvärdering av klinisk prestanda: population som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)

Den här studien utformades för att utvärdera den kliniska överensstämmelsen mellan **cobas® CMV** och **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test** (kallas **TaqMan® CMV**) i en population som mottagit fasta organ via transplantation. Överblivna frusna EDTA-plasmaprover prospektivt insamlade från njurtransplanterade patienter som deltog i en dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad fas 2a-studie av en anti-CMV-profylaxregim testades. Analysens målregioner sekvenserades för prover med en offset på > 0,5 log₁₀ IU/ml mellan de två analyserna, samt en representativ uppsättning prover utan offset vid mätningen. Sekvenser som associerades med en genomsnittlig offset på > 0,9 log₁₀ IU/ml definierades som ”påverkande”. Endast påverkande sekvenser som påverkade mål för **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV** identifierades.

De demografiska egenskaperna för patientpopulationen presenteras i Tabell 22.

Tabell 22 Kliniska demografi- och baseline-egenskaper för SOT-personer

Egenskaper	Grupper	Statistik
Antal personer	Totalt, N	107
Ålder (år)	Medelvärde $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Ålder (år)	Median	50
Ålder (år)	Intervall	18–76
Kön, n (%)	Man	74 (69,2 %)
Kön, n (%)	Kvinna	33 (30,8 %)
Etnicitet, n (%)	Spanskättad/latinamerikan	10 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ej spanskättad/ej latinamerikan	91 (85,0 %)
Etnicitet, n (%)	Okänd	6 (5,6 %)
Ursprung, n (%)	Asiat	1 (0,9 %)
Ursprung, n (%)	Svart/afroamerikan	16 (15,0 %)
Ursprung, n (%)	Vit	88 (82,2 %)
Ursprung, n (%)	Övriga	2 (1,9 %)
Induktion vid immunosuppression, n (%)	Ja	26 (24,3 %)
Induktion vid immunosuppression, n (%)	Nej	81 (75,7 %)
Studiearm, n (%)	Anti-CMV-profylaxregim	53 (49,5 %)
CMV-serologistatus, n (%)	Positiv donator, negativ mottagare	107 (100,0 %)

Obs! Okänd kategori indikerar personer för vilka den motsvarande informationen inte är tillgänglig eller inte har rapporterats.

CMV = cytomegalovirus, SD = standardavvikelse.

Klinisk överensstämmelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)

Överensstämmelse vid baseline

I Tabell 23 till Tabell 26 nedan visas resultaten för analysen av överensstämmelse mellan **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med hjälp av tröskelvärden: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 IU/ml, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 IU/ml respektive < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 IU/ml från lämpliga prover insamlade samma dag som eller omedelbart innan behandlingen påbörjades.

Tabell 23 Analys av överensstämmelse mellan resultat från **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärde för Target Not Detected (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Totalt	11	60	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,5000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 24 Analys av överensstämmelse mellan resultat från **cobas®** CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,37E+02 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a
< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Totalt	29	42	71	
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	--	
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,2188	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen. Prover med ett "Target Not Detected"-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,37E+02 IU/ml kategoriserades som "< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log₁₀ IU/ml)".

*Av de 5 personer som hade avvikande prover visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 25 Analys av överensstämmelse mellan resultat från **cobas®** CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 5,00E+02 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a
< 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Totalt	40	31	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,1797	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen. Prover med ett "Target Not Detected"-resultat eller en detekterbar virusmängd under 5,00E+02 IU/ml kategoriserades som "< 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log₁₀ IU/ml)".

* Av de 7 personer som hade avvikande prover visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 26 Analys av överensstämmelse mellan resultat från **cobas® CMV** och **TaqMan® CMV** med användning av tröskelvärdet 1,8E+03 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a
< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Totalt	52	19	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI) ^a	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,1250	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen.
Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,8E+03 IU/ml kategoriserades som ”< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml)”.

* Av de 4 personer som hade avvikande prover visade sig 1 person ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Upphörandeanalys per dag

Tabell 27 visar en överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod för SOT-personer vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 efter start av anti-CMV-behandling.

Tabell 27 Överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod för personer inom SOT-populationen som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt efter start av anti-CMV-behandling	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
Dag 14	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	NC
Dag 14	Inget upphörande av CMV-episod	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
Dag 14	Totalt	0	40	40	-
Dag 14	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	NC	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 14	p-värde ^b	NC	-	-	-
Dag 21	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	NC
Dag 21	Inget upphörande av CMV-episod	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
Dag 21	Totalt	1	50	51	-

Tidpunkt efter start av anti-CMV-behandling	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
Dag 21	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
Dag 21	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 21	p-värde ^b	NC	-	-	-
Dag 28	Upphörande av CMV-episod ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
Dag 28	Inget upphörande av CMV-episod	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
Dag 28	Totalt	10	46	56	-
Dag 28	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
Dag 28	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
Dag 28	p-värde ^b	0,1250	-	-	-
Dag 35	Upphörande av CMV-episod ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
Dag 35	Inget upphörande av CMV-episod	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
Dag 35	Totalt	24	32	56	-
Dag 35	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
Dag 35	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
Dag 35	p-värde ^b	0,0391	-	-	-
Dag 49	Upphörande av CMV-episod ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
Dag 49	Inget upphörande av CMV-episod	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
Dag 49	Totalt	45	12	57	-
Dag 49	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
Dag 49	p-värde ^b	0,0156	-	-	-

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 14 visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 21 visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 28 visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 35 visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 49 visade sig 4 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Upphörande av CMV-episod definieras av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

^b Beräknat med McNemars test.

KI = konfidensintervall; NC = inte beräkningsbart; SOT = mottagare av fast organ via transplantation.

Vid användning för att bestämma upphörande av viremiska episoder vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 (efter start av anti-CMV-behandling) låg OPA mellan **cobas®** CMV och TaqMan® CMV från 83,9 % till 100 % (Tabell 28).

Tabell 28 Total procentuell överensstämmelse efter upphörandestatus (inte upphört/upphört) för personer som påbörjat anti-CMV-behandling i SOT-populationen

Tidpunkt	Överensstämmelse för inte upphört	Överensstämmelse för upphört	Total procentuell överensstämmelse	95 % exakt KI Total procentuell överensstämmelse
Dag 14	100,0 % (40/40)	NC	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
Dag 35	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
Dag 49	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Obs! Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 "negativa" prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

2 av totalt 40 prover vid dag 14 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

2 av totalt 51 prover vid dag 21 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

3 av totalt 56 prover vid dag 28 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

3 av totalt 56 prover vid dag 35 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

4 av totalt 57 prover vid dag 49 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = nedre kvantifieringsgräns; NC = inte beräkningsbart; SOT = mottagare av fast organ via transplantation.

Total överensstämmelse mellan olika nivåer av virusmängd

Tabell 29 nedan visar överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV för alla 1 898 parade prover som var utvärderingsbara i SOT-populationen inom studien av klinisk överensstämmelse.

Tabell 29 Sammanfattning av överensstämmelseanalyser (alla parade prover) i SOT-populationen

Alla parade prover för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	1 022	8	0	0	0	0	1 030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 till < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
2,699 till < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
3,255 till < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
Totalt	1 194	294	151	116	104	39	1 898

Obs! Samtliga 1 898 parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för cobas® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV. $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a De här avvikande proverna sekvenserades, och 2 av 3 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^b Det här avvikande provet sekvenserades, och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^c 8 av de 12 avvikande proverna kom från 5 personer, och samtliga 8 prover sekvenserades och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^d De här 5 avvikande proverna kom från 3 personer. De sekvenserades, och samtliga 5 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^e 7 av de 8 avvikande proverna kom från 3 personer, och samtliga 7 prover sekvenserades och visade sig ha en signifikant påverkande mutation.

^f De här 3 avvikande proverna kom från 2 personer. De sekvenserades, och samtliga 3 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

Tabell 30 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml) för alla parade prover i SOT-populationen.

Tabell 30 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden för alla parade prover i SOT-populationen

Alla parade prover för cobas® CMV	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde 95 % KI (n/N)	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde 95 % KI (n/N)	Total procentuell överensstämmelse 95 % KI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % 83,5 %, 87,5 % (1022/1194)	98,9 % 97,8 %, 99,5 % (696/704)	90,5 % 89,1 %, 91,8 % (1718/1898)
137 IU/ml (2,1 log₁₀ IU/ml*)	93,5 % 92,1 %, 94,7 % (1391/1488)	98,5 % 96,8 %, 99,5 % (404/410)	94,6 % 93,5 %, 95,5 % (1795/1898)
500 IU/ml (2,7 log₁₀ IU/ml**)	93,8 % 92,5 %, 94,9 % (1537/1639)	96,9 % 94,0 %, 98,7 % (251/259)	94,2 % 93,1 %, 95,2 % (1788/1898)
1 800 IU/ml (3,3 log₁₀ IU/ml***)	96,5 % 95,5 %, 97,3 % (1693/1755)	99,3 % 96,2 %, 100,0 % (142/143)	96,7 % 95,8 %, 97,4 % (1835/1898)

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Prover med ett "Target Not Detected"-resultat kategoriserades som "< tröskelvärde i IU/ml".

* Log₁₀ av 2,137 avrundat till 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ av 2,699 avrundat till 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ av 3,255 avrundat till 3,3 log₁₀ IU/ml.

95-procentigt konfidensintervall (KI) beräknat med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

Tabell 31 nedan visar överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för **cobas® CMV** och **TaqMan® CMV** för alla 272 parade prover som var utvärderingsbara dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen.

Tabell 31 Sammanfattning av överensstämmelseanalyser (parade prover vid intressetidpunkter efter start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Alla intressetidpunkter för cobas® CMV ($\log_{10}$ IU/ml)	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 till < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 till < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 till < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Totalt	60	78	47	37	38	12	272

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid intressetidpunkter (dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling) inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ) är 3,45E+01 IU/ml för **cobas® CMV** och 1,37E+02 IU/ml för **TaqMan® CMV**.

$\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a De här 4 proverna sekvenserades, och 2 av de 4 avvikande proverna visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^b De här 2 avvikande proverna sekvenserades, och båda visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^c Det avvikande provet sekvenserades och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

Tabell 32 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml) för alla parade prover som var utvärderingsbara vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen.

Tabell 32 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden för parade prover vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen

Alla intressetidpunkter för cobas® CMV	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde	Total procentuell överensstämmelse
	95 % KI (n/N)	95 % KI (n/N)	95 % KI (n/N)
Target Not Detected	40,0 % 27,6 %, 53,5 % (24/60)	98,6 % 95,9 %, 99,7 % (209/212)	85,7 % 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 IU/ml (2,1 log ₁₀ IU/ml*)	76,1 % 68,1 %, 82,9 % (105/138)	99,3 % 95,9 %, 100,0 % (133/134)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 IU/ml (2,7 log ₁₀ IU/ml**)	81,6 % 75,3 %, 86,9 % (151/185)	100,0 % 95,8 %, 100,0 % (87/87)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1 800 IU/ml (3,3 log ₁₀ IU/ml***)	88,3 % 83,3 %, 92,2 % (196/222)	100,0 % 92,9 %, 100,0 % (50/50)	90,4 % 86,3 %, 93,7 % (246/272)

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 efter start av anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett "Target Not Detected"-resultat kategoriserades som "< tröskelvärde i IU/ml".

* Log₁₀ av 2,137 avrundat till 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ av 2,699 avrundat till 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ av 3,255 avrundat till 3,3 log₁₀ IU/ml.

95-procentigt konfidensintervall (KI) beräknat med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

Metodjämförelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation

En metodjämförelsestudie utfördes för att utvärdera prestandan för **cobas**® CMV jämfört med ett annat FDA-godkänt test för CMV-virusmängd, TaqMan® CMV. I studien användes 543 parade prover inklusive 381 CMV-positiva prover från den dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade fas 2a-studien av en anti-CMV-profylaxregim som anges ovan, kompletterat av 64 överblivna prover från transplanterade patienter och 98 artificiella prover som bereddes genom att spika odlat CMV (Merlin-stammen) i CMV-negativ EDTA-plasma.

Tabell 33 tillsammans med Bild 6 till Bild 8 visar resultaten för Deming-regressionen för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) från **cobas**® CMV och TaqMan® CMV för alla platser sammantaget för populationen som mottagit fasta organ via transplantation.

Tabell 33 Parameteruppskattningar för Deming-regression mellan virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (**cobas**® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

Prover	Antal parade prover	Parameter	Parameter-uppskattning	Standardfel	95 % KI ^a 95 % KI ^b	r
Kliniska och spikade	543	Intercept	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Kliniska och spikade	543	Lutning	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Kliniska	445	Intercept	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Kliniska	445	Lutning	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Spikade	98	Intercept	0,012 N/A	0,063	(-0,114, 0,138) N/A	0,99
Spikade	98	Lutning	0,985 N/A	0,013	(0,960, 1,010) N/A	0,99

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37\text{E}+02$ IU/ml till $9,1\text{E}+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

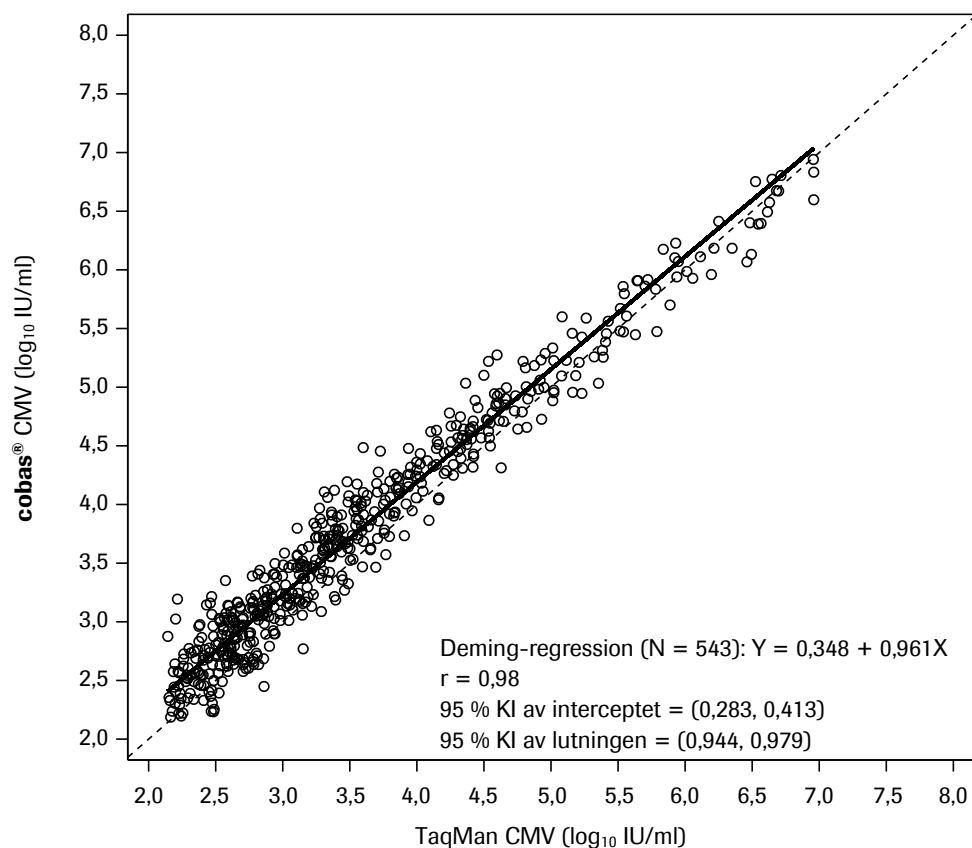
^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Justerad korrelation mellan prover från samma personer beräknat med bootstrap-metoden med 500 iterationer.

* Anger den 50:e percentilen av den bootstrappade fördelningen av parameterestimat.

KI = konfidensintervall; N/A = inte tillämpligt; r = korrelationskoefficient.

Bild 6 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska och spikade prover)



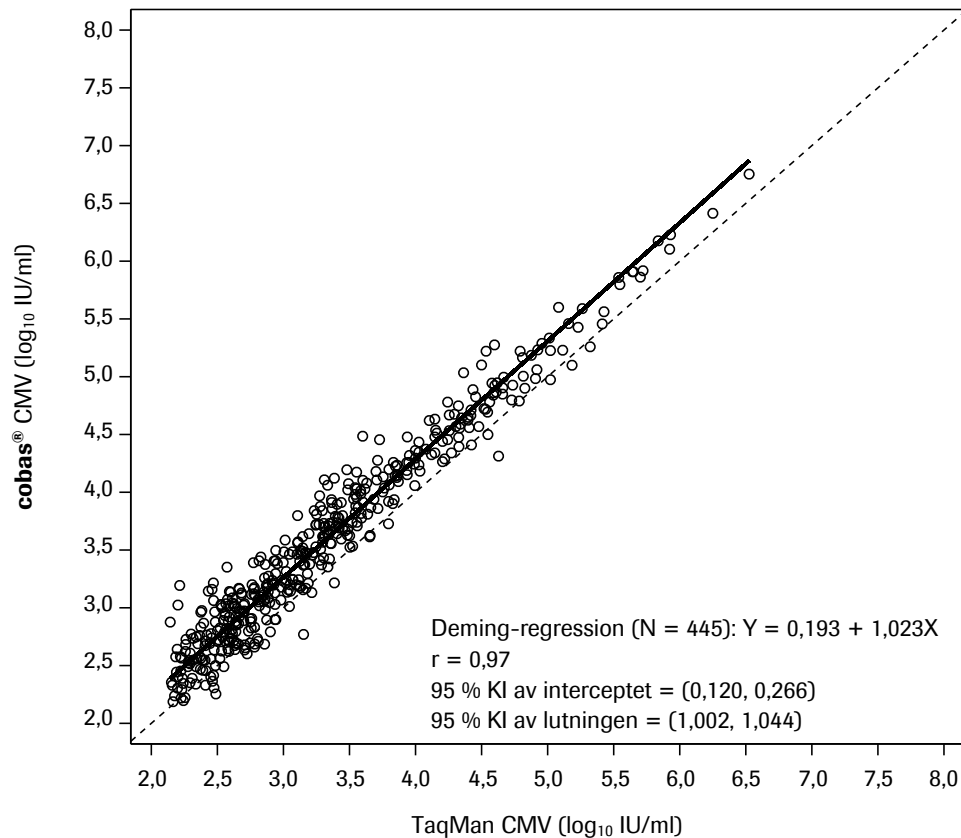
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

KI = konfidsintervall.

r = korrelationskoefficient.

Bild 7 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska prover)



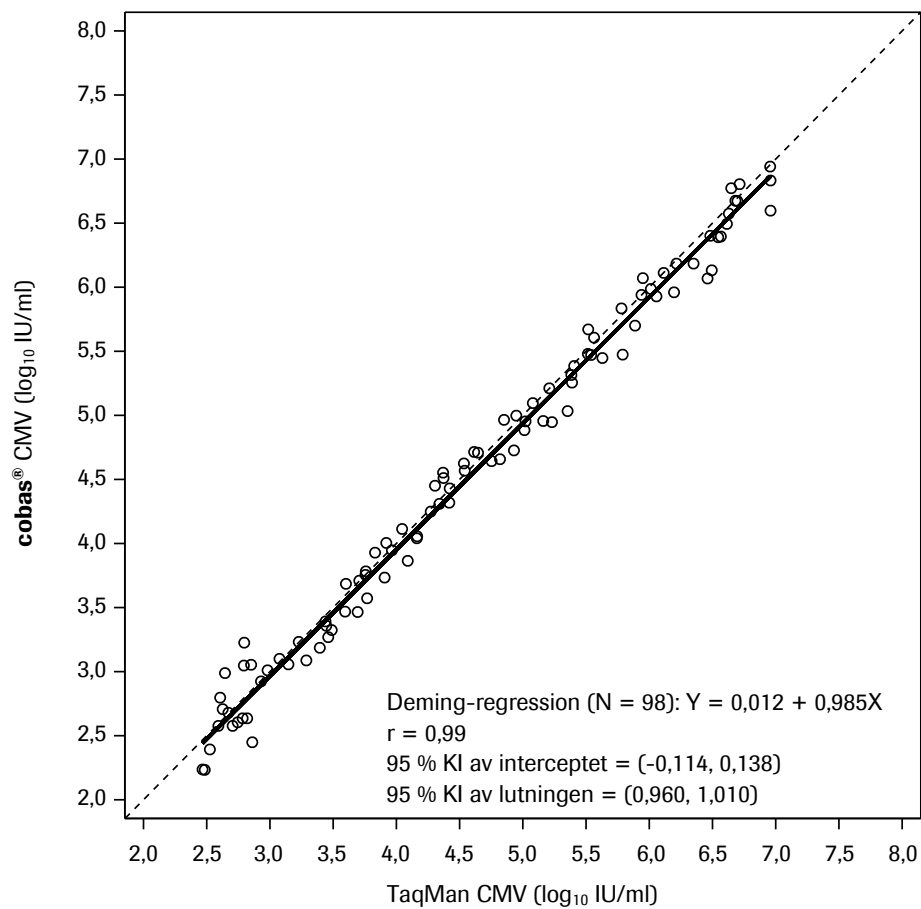
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

KI = konfidenstervall.

r = korrelationskoefficient.

Bild 8 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; spikade prover)



Obs! KI = konfidensintervall.

r = korrelationskoefficient.

Bias vid utvalda nivåer av virusmängd

Tabell 34 nedan visar bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid fem utvalda nivåer av virusmängd från 2,14 log₁₀ IU/ml till 7,00 log₁₀ IU/ml med associerade icke omvandlade ekvivalenter.

Tabell 34 Bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV (log₁₀ IU/ml) vid fem utvalda nivåer av virusmängd (kliniska och spikade prover)

Prover	Nivå av virusmängd (per TaqMan® CMV)	Systematisk differens ^a
Kliniska och spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,265 log ₁₀ IU/ml (1,15E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,243 log ₁₀ IU/ml (3,74E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,221 log ₁₀ IU/ml (1,19E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,192 log ₁₀ IU/ml (5,56E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,075 log ₁₀ IU/ml (1,89E+06 IU/ml)
Kliniska	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,242 log ₁₀ IU/ml (1,02E+02 IU/ml)
Kliniska	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,255 log ₁₀ IU/ml (4,00E+02 IU/ml)
Kliniska	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,268 log ₁₀ IU/ml (1,53E+03 IU/ml)
Kliniska	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,285 log ₁₀ IU/ml (9,28E+03 IU/ml)
Kliniska	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,354 log ₁₀ IU/ml (1,26E+07 IU/ml)
Spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	-0,020 log ₁₀ IU/ml (-6,19E+00 IU/ml)
Spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	-0,028 log ₁₀ IU/ml (-3,17E+01 IU/ml)
Spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	-0,037 log ₁₀ IU/ml (-1,46E+02 IU/ml)
Spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	-0,048 log ₁₀ IU/ml (-1,05E+03 IU/ml)
Spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	-0,093 log ₁₀ IU/ml (-1,93E+06 IU/ml)

^a Differens i IU/ml beräknat som 10(cobas® CMV-uppskattning i log₁₀ IU/ml) – 10(TaqMan® CMV-nivå av virusmängd i log₁₀ IU/ml).

Medelvärde för differens för parade prover

Tabell 35 nedan visar medelvärdena för differensen för parade prover mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid representativa tröskelvärden och associerade 95-procentiga KI som har beräknats med hjälp av det parade t-testet.²⁸

Tabell 35 Medelvärde för differens i virusmängd för parade prover mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) vid representativa beslutsintervall (IU/ml) i SOT-populationen

Prover	Representativa beslutsintervall ^a (IU/ml)	N	Medelvärde för differens för parade prover ($\log_{10}$ IU/ml)	SE för medelvärde för differens för parade prover ($\log_{10}$ IU/ml)	95 % KI ($\log_{10}$ IU/ml)
Kliniska och spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208/0,260)
Kliniska och spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223/0,296)
Kliniska och spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145/0,245)
Kliniska och spikade	$\geq 1,0E+05$	63	0,012	0,025	(-0,039/0,062)
Kliniska och spikade	Generellt	543	0,211	0,010	(0,191/0,230)
Kliniska	1,37E+02 till < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230/0,282)
Kliniska	2,0E+03 till < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285/0,350)
Kliniska	2,0E+04 till < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196/0,305)
Kliniska	$\geq 1,0E+05$	23	0,201	0,030	(0,139/0,262)
Kliniska	Generellt	445	0,269	0,009	(0,251/0,288)
Spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108/0,074)
Spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125/-0,024)
Spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045/0,086)
Spikade	$\geq 1,0E+05$	40	-0,097	0,022	(-0,141/-0,053)
Spikade	Generellt	98	-0,056	0,015	(-0,087/-0,025)

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom 1,37E+02 IU/ml till 9,1E+06 IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat inom det linjära intervallet på båda analyserna kategoriserades i representativa beslutsintervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

^a Motsvarande representativa beslutsintervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 till < 3,301 ($\log_{10}$ IU/ml), 2,0E+03 till < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 till < 4,301 ($\log_{10}$ IU/ml), 2,0E+04 till < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 till < 5,000 ($\log_{10}$ IU/ml) och $\geq 1,0E+05$ (IU/ml) = $\geq 5,000$ ($\log_{10}$ IU/ml).

N = antal parade prover; SE = standardfel; KI = konfidensintervall.

Tillåten total differens (ATD)

Tabell 36 tillsammans med Bild 9 till Bild 11 nedan visar ATD-resultaten med användning av individuella parade differenser mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV jämfört med deras medelvärde vid representativa tröskelvärden och beräkningar av procentandelen parade resultat i ATD-zonen.

Tabell 36 Procentandel prover i SOT-populationen som hamnade inom gränserna för tillåten total differens (ATD-zonen) i IU/ml (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

Prover	Intervallkategori	Intervallområde ^a (IU/ml)	Procentandel parade prover inom ATD-zonen % (n/N)
Kliniska och spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Kliniska och spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Kliniska och spikade	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Kliniska och spikade	Generellt	-	94,3 % (512/543)
Kliniska	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Kliniska	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Kliniska	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Kliniska	Generellt	-	93,0 % (414/445)
Spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Spikade	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Spikade	Generellt	-	100,0 % (98/98)

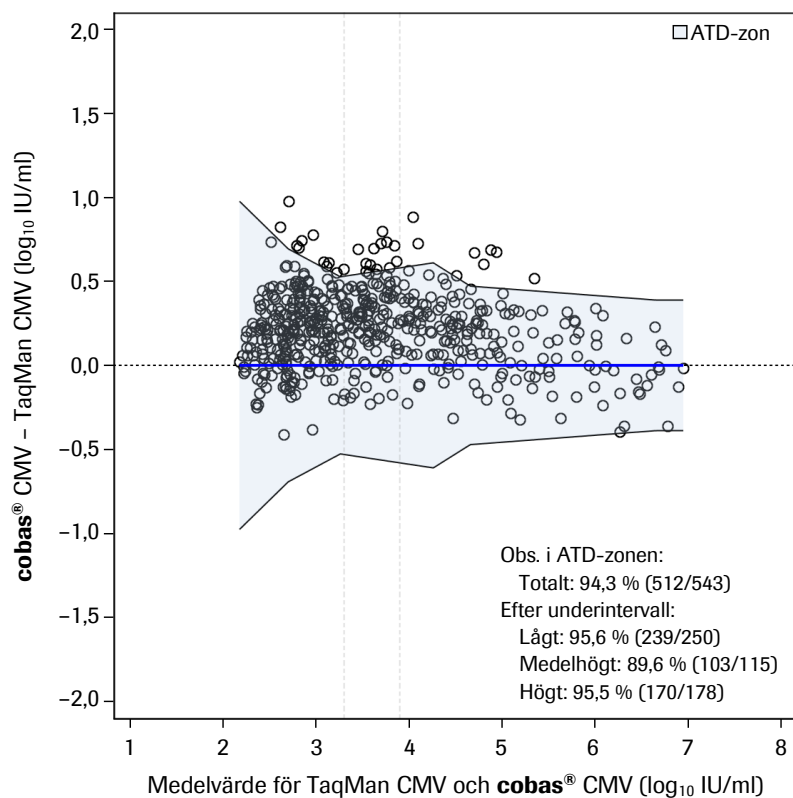
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom 1,37E+02 IU/ml till 9,1E+06 IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).
ATD-zon = zon för tillåten total differens.

^a Motsvarande medicinskt relevanta intervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03, 2,0E+03 till < 8,0E+03 och 8,0E+03 till 9,1E+06 i log₁₀ IU/ml är 2,137 till < 3,301, 3,301 till < 3,903 respektive 3,903 till 6,959.

N = totalt antal parade prover inom det rätta intervallet.

n = antal parade prover som är inkluderade i ATD-zonen inom det rätta intervallet.

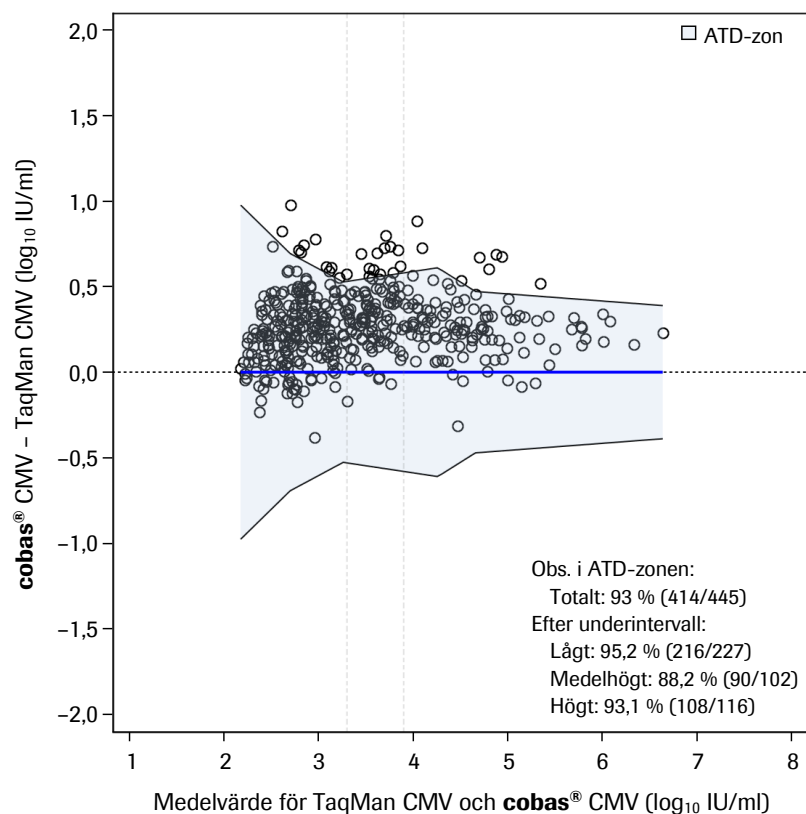
Bild 9 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska och spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37 \times 10^2$ IU/ml till $9,1 \times 10^6$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

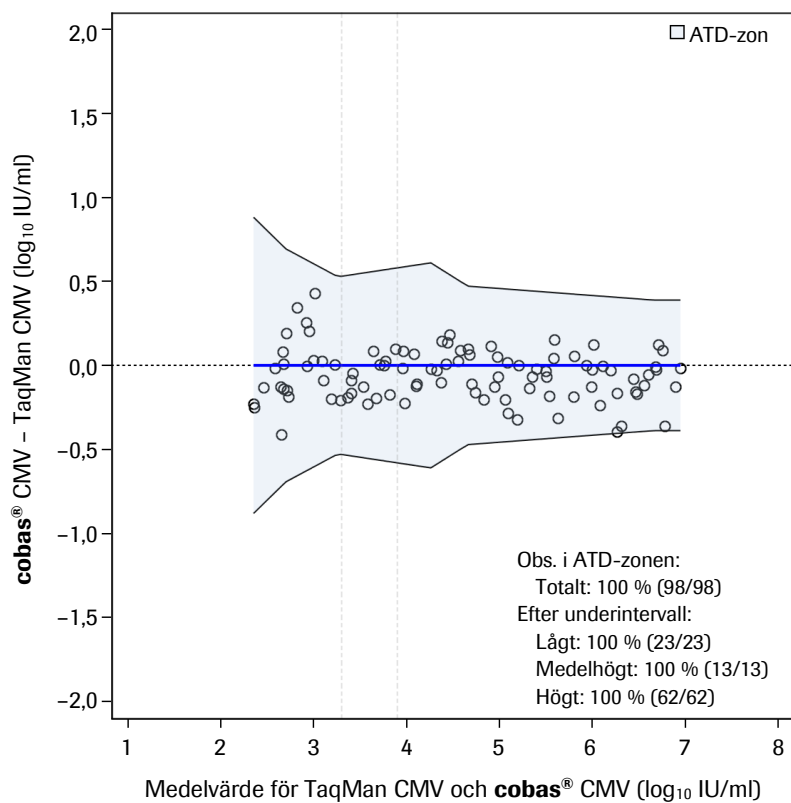
Bild 10 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (**cobas**® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37\text{E}+02$ IU/ml till $9,1\text{E}+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

Bild 11 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden ($\log_{10}$ IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Överensstämmelse med negativa prover

Trettio CMV IgG-negativa prover testades i varje analys och resultaten visas i Tabell 37.

Tabell 37 Resultat för CMV IgG-negativa prover (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

cobas® CMV (IU/ml)	TaqMan® CMV (IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (IU/ml) < 1,37E+02	TaqMan® CMV (IU/ml) ≥ 1,37E+02	TaqMan® CMV (IU/ml) Totalt
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Totalt	30	0	0	30

Obs! Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

CMV = cytomegalovirus; IgG = immunoglobulin G.

Utvärdering av klinisk prestanda: patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT)

Studien utformades för att utvärdera överensstämmelsen mellan **cobas®** CMV och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV i en population som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT). Överblivna prover från en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, dosomfattande klinisk fas 2-multicenterstudie av brincidofovir för CMV-profylax²¹ testades.

Alla utvärderingsbara prover som testades samlades in över tid från totalt 258 personer. Analysens målregioner var sekvenserade prover med en offset på $> 0,5 \log_{10}$ IU/ml mellan de två analyserna, samt en representativ uppsättning prover utan offset vid mätningen. Sekvenser som associerades med en genomsnittlig offset på $> 0,9 \log_{10}$ IU/ml definierades som ”påverkande”. Endast påverkande sekvenser som påverkade mål för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV identifierades.

Tabell 38 nedan sammanfattar de kliniska demografi- och baseline-egenskaperna för de 258 personerna.

Tabell 38 Kliniska demografi- och baseline-egenskaper för HSCT-personer

Egenskap	Grupper	Statistik
Totalt antal personer	Totalt, N	258
Ålder (år)	Medelvärde $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Ålder (år)	Median	51
Ålder (år)	Intervall	21–71
Kön, n (%)	Man	144 (55,8 %)
Kön, n (%)	Kvinna	114 (44,2 %)
Etnicitet, n (%)	Spanskättad/latinamerikan	24 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ej spanskättad/ej latinamerikan	230 (89,1 %)
Etnicitet, n (%)	Okänd	4 (1,6 %)
Ursprung, n (%)	Asiat	15 (5,8 %)
Ursprung, n (%)	Svart/afroamerikan	10 (3,9 %)
Ursprung, n (%)	Vit	228 (88,4 %)
Ursprung, n (%)	Övriga	5 (1,9 %)
Studiearm, n (%)	Anti-CMV-profylaxregim	164 (63,6 %)
Studiearm, n (%)	Placebo	61 (23,6 %)
Studiearm, n (%)	Misslyckad screening	33 (12,8 %)

Obs! En person vars information inte var tillgänglig eller som inte rapporterades kategoriserades som ”Okänd” för den motsvarande egenskapen. Följande kohorter är inkluderade i kategorin Anti-CMV-profylaxregim för studiearmen: CMX001 behandlingskohort 1, CMX001 behandlingskohort 2, CMX001 behandlingskohort 3 och CMX001 behandlingskohort 4.

CMV = cytomegalovirus, SD = standardavvikelse.

Klinisk överensstämmelse i HSCT-populationen

Överensstämmelse vid baseline baserat på tröskelvärden för virusmängd

Tabell 39 visar överensstämmelsen mellan **cobas®** CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde för Target Not Detected vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 39 Överensstämmelseanalys av resultat från **cobas®** CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde för Target Not Detected i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Totalt	19	48	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
p-värde ^a	0,0078	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

* 1 av de 8 avvikande proverna kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

KI = konfidensintervall.

Tabell 40 visar överensstämmelsen mellan **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde på 1,37E+02 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 40 Överensstämmelseanalys av resultat från **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,37E+02 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas ® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Totalt	37	30	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-värde ^a	1,0000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,37E+02 IU/ml kategoriserades som ”< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log₁₀ IU/ml)”.

0 av de 2 avvikande proverna kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

KI = konfidensintervall.

Tabell 41 visar överensstämmelsen mellan **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde på 5,0E+02 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 41 Överensstämmelseanalys av resultat från **cobas**® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 5,0E+02 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas ® CMV	TaqMan® CMV < 5,0E+02 IU/ml ($< 2,699 \log_{10}$ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 IU/ml ($\geq 2,699 \log_{10}$ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
< 5,0E+02 IU/ml ($< 2,699 \log_{10}$ IU/ml)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 IU/ml ($\geq 2,699 \log_{10}$ IU/ml)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Totalt	43	24	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
p-värde ^a	1,0000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 5,0E+02 IU/ml kategoriserades som ”< 5,0E+02 IU/ml ($< 2,699 \log_{10}$ IU/ml)”.

0 av det 1 avvikande provet kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

KI = konfidensintervall.

Tabell 42 visar överensstämmelsen mellan **cobas® CMV** och **TaqMan® CMV** med användning av ett tröskelvärde på 1,8E+03 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 42 Överensstämmelseanalys av resultat från **cobas® CMV** och **TaqMan® CMV** med användning av tröskelvärdet 1,8E+03 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Totalt	50	17	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-värde ^a	0,5000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett "Target Not Detected"-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,8E+03 IU/ml kategoriserades som "≥ 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml)".

0 av de 2 avvikande proverna kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml; 1,8E+03 IU/ml = 2000 kopior/ml.

KI = konfidensintervall.

Analys av upphörande av CMV-episod

Tabell 43 nedan visar överensstämmelseanalysen för upphörande av CMV-episod efter tidpunkt för viremiska personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 43 Överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod efter tidpunkt för viremiska HSCT-personer som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
Dag 14	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	NC
Dag 14	Inget upphörande av CMV-episod	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
Dag 14	Totalt	0	14	14	-
Dag 14	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	NC	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 21	Upphörande av CMV-episod ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 21	Inget upphörande av CMV-episod	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
Dag 21	Totalt	1	12	13	-

Tidpunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt KI)
Dag 21	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt KI)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 21	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt KI)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 28	Upphörande av CMV-episod ^a	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
Dag 28	Inget upphörande av CMV-episod	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
Dag 28	Totalt	2	7	9	-
Dag 28	Kolumnöverensstämmelse	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)		-
Dag 28	Total procentuell överensstämmelse	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 49	Upphörande av CMV-episod ^a	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
Dag 49	Inget upphörande av CMV-episod	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 49	Totalt	3	1	4	-
Dag 49	Kolumnöverensstämmelse	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Total procentuell överensstämmelse	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Obs! Endast personer med parade resultat som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid antingen dag 14, 21, 28 eller 49 efter start av anti-CMV-behandling och med en tillgänglig upphörandestatus för varje respektive analys inkluderades i den här tabellen. För två personer upphörde CMV-episoden vid dag 28 i båda analyserna och deras upphörandestatusar flyttades fram till dag 49. Inga av personerna som inkluderades i analysen visade någon påverkande sekvens-felmatchning.

^a Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

CMV = cytomegalovirus. NC = ej beräkningsbart.

Tabell 44 nedan visar den totala procentuella överensstämmelsen från överensstämmelseanalysen av upphörande av CMV-episod mellan **cobas**® CMV och TaqMan® CMV för viremiska personer vid dag 14, dag 21, dag 28 och dag 49. OPA uppskattades till 100 % för alla intressetidpunkter. Acceptanskriteriet för OPA uppfylldes alltså.

Tabell 44 Total procentuell överensstämmelse från överensstämmelseanalys av upphörande av CMV-episod för viremiska HSCT-personer som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt	Total procentuell överensstämmelse för inte upphört	Total procentuell överensstämmelse för upphört	Total procentuell överensstämmelse	95 % exakt KI för total procentuell överensstämmelse
Dag 14	100,0 % (14/14)	NC	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
Dag 49	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Obs! För två personer upphörde CMV-episoden vid dag 28 i båda analyserna och deras upphörandestatusar flyttades fram till dag 49. Inga av personerna som inkluderades i analysen visade någon påverkande sekvens-felmatchning. Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (1,37E+02 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = nedre kvantifieringsgräns; NC = inte beräkningsbart.

Total överensstämmelse vid olika nivåer av virusmängd

Tabell 45 nedan visar den totala överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för **cobas**® CMV och TaqMan® CMV för alla 1 367 parade prover i studien av klinisk överensstämmelse.

Tabell 45 Total överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för **cobas**® CMV och TaqMan® CMV i HSCT-populationen

Alla parade prover för cobas ® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 till < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 till < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 till 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Totalt	1 073	175	50	30	27	12	1 367

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för **cobas**® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV. Resultaten kategoriserades i ett av fem intervall för virusmängd baserat på IU/ml-resultatet för varje respektive analys.

Sju prover från tre personer med påverkande sekvens-felmatchning är inkluderade i den här tabellen.

* Provet är från en person med påverkande sekvens-felmatchning.

log₁₀ (1,37E+02) = 2,137; log₁₀ (5,0E+02) = 2,699; log₁₀ (1,8E+03) = 3,255; log₁₀ (7,943E+03) = 3,899.

Tabell 46 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för samtliga parade prover från HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/IL, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml).

Tabell 46 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (samtliga parade prover)

Tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde 95 % exakt KI (n/N)	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde 95 % exakt KI (n/N)	Total procentuell överensstämmelse 95 % exakt KI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 IU/ml (2,137 log ₁₀ IU/ml)	98,8 % (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	90,8 % (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 IU/ml (2,699 log ₁₀ IU/ml)	98,5 % (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	89,9 % (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 IU/ml (3,255 log ₁₀ IU/ml)	99,4 % (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	94,9 % (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	99,3 % (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. LoD för cobas® CMV är 3,45E+01 IU/ml. LoD för TaqMan® CMV är 1,37E+02 IU/ml.

95-procentiga konfidensintervall (KI) beräknades med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml; LoD = detektionsgräns.

Tabell 47 nedan visar den totala överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för **cobas®** CMV och **TaqMan®** CMV för prover tagna från de patienter som startat anti-CMV-behandling och som togs vid protokolldefinierade intressetidpunkter efter start av anti-CMV-behandling.

Tabell 47 Total överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för **cobas®** CMV och **TaqMan®** CMV från prover vid intressetidpunkter efter start av anti-CMV-behandling i HSCT-populationen

Alla tidpunkter för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 till < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 till < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 till 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Totalt	28	9	2	4	1	1	45

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid olika tidpunkter (dag 14, dag 21, dag 28 eller dag 49) inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för **cobas®** CMV och 1,37E+02 IU/ml för **TaqMan®** CMV. Resultaten kategoriserades i ett av fem intervall för virusmängd baserat på IU/ml-resultatet för varje respektive analys.

* Provet är från en person med påverkande sekvens-felmatchning.

$\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

Tabell 48 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för parade prover från HSCT-patienter vid intresstidpunkter efter start av anti-CMV-behandling med hjälp av olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml).

Tabell 48 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (prover vid intresstidpunkter efter start av anti-CMV-behandling)

Tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde 95 % exakt KI (n/N)	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde 95 % exakt KI (n/N)	Total procentuell överensstämmelse 95 % exakt KI (n/N)
Target Not Detected	60,7 % (40,6 %, 78,5 %) (17/28)	94,1 % (71,3 %, 99,9 %) (16/17)	73,3 % (58,1 %, 85,4 %) (33/45)
1,37E+02 IU/ml (2,137 log ₁₀ IU/ml)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %) (36/37)	100,0 % (63,1 %, 100,0 %) (8/8)	97,8 % (88,2 %, 99,9 %) (44/45)
5,0E+02 IU/ml (2,699 log ₁₀ IU/ml)	92,3 % (79,1 %, 98,4 %) (36/39)	100,0 % (54,1 %, 100,0 %) (6/6)	93,3 % (81,7 %, 98,6 %) (42/45)
1,8E+03 IU/ml (3,255 log ₁₀ IU/ml)	95,3 % (84,2 %, 99,4 %) (41/43)	100,0 % (15,8 %, 100,0 %) (2/2)	95,6 % (84,9 %, 99,5 %) (43/45)

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. LoD för cobas® CMV är 3,45E+01 IU/ml. LoD för TaqMan® CMV är 1,37E+02 IU/ml.

95-procentiga konfidensintervall (KI) beräknades med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml; LoD = detektionsgräns.

Metodjämförelse i populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation

En metodjämförelsestudie utfördes för att utvärdera prestandan för **cobas**® CMV jämfört med ett annat FDA-godkänt test för CMV-virusmängd, TaqMan® CMV, för populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation. I studien användes 204 parade prover inklusive 107 CMV-positiva prover från fas 2-studien av en CMV-profylaxregim som anges ovan, kompletterat av 97 spikade prover som bereddes genom att spika negativ plasma från HSCT-mottagare med odlade CMV-virus (Merlin-stammen).

Tabell 49 visar parameteruppskattningarna för Deming-regression för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med **cobas**® CMV och TaqMan® CMV efter provtyp.

Tabell 49 Parameteruppskattningar för Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) mellan **cobas**® CMV och TaqMan® CMV i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Antal parade prover	Parameter	Parameter-uppskattning	Standardfel	95 % KI ^a 95 % bootstrap-KI ^b	r
Kliniska och spikade	204	Intercept	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Kliniska och spikade	204	Lutning	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Kliniska	107	Intercept	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Kliniska	107	Lutning	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Spikade	97	Intercept	-0,097 N/A	0,063	(-0,223, 0,028) N/A	0,99
Spikade	97	Lutning	1,025 N/A	0,012	(1,000, 1,049) N/A	0,99

Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade kliniska och spikade prover med resultat som vardera var inom $1,37\text{E}+02$ till $9,1\text{E}+06$ IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

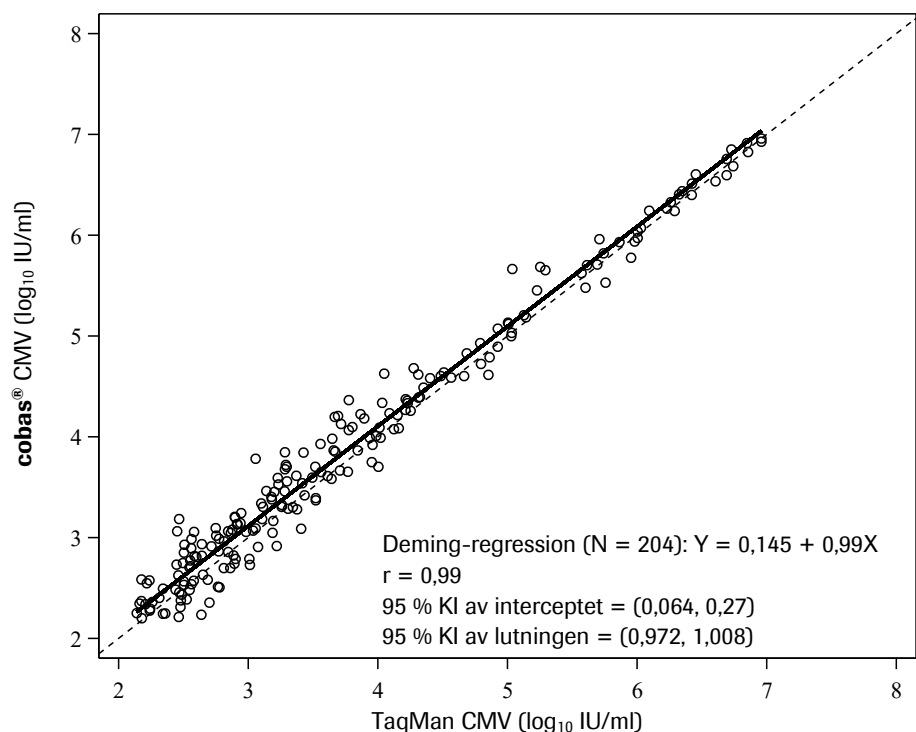
^b Justerad korrelation mellan prover från samma person beräknat med bootstrap-metoden med 500 iterationer.

* Anger den 50:e percentilen av den bootstrappade fördelningen av parameterestimater.

KI = konfidensintervall; **cobas**® CMV = **cobas**® CMV för användning på **cobas**® 6800/8800 Systems; N/A = inte tillämpligt; r = korrelationskoefficient.

Bild 12 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kombinerade kliniska och spikade prover.

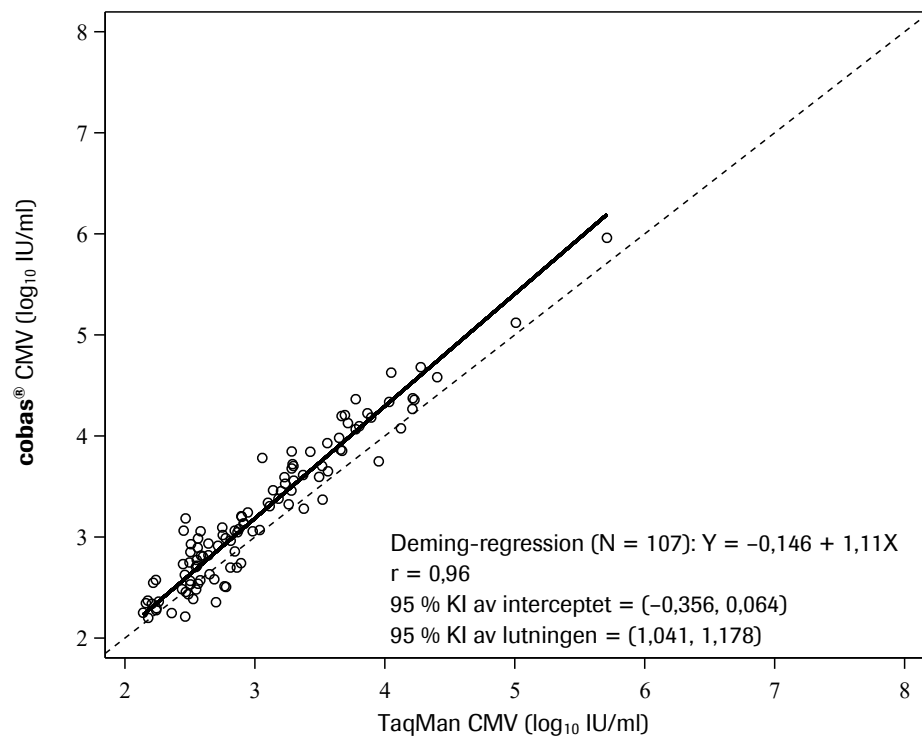
Bild 12 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)



Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.
 KI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bild 13 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kliniska prover.

Bild 13 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska prover)

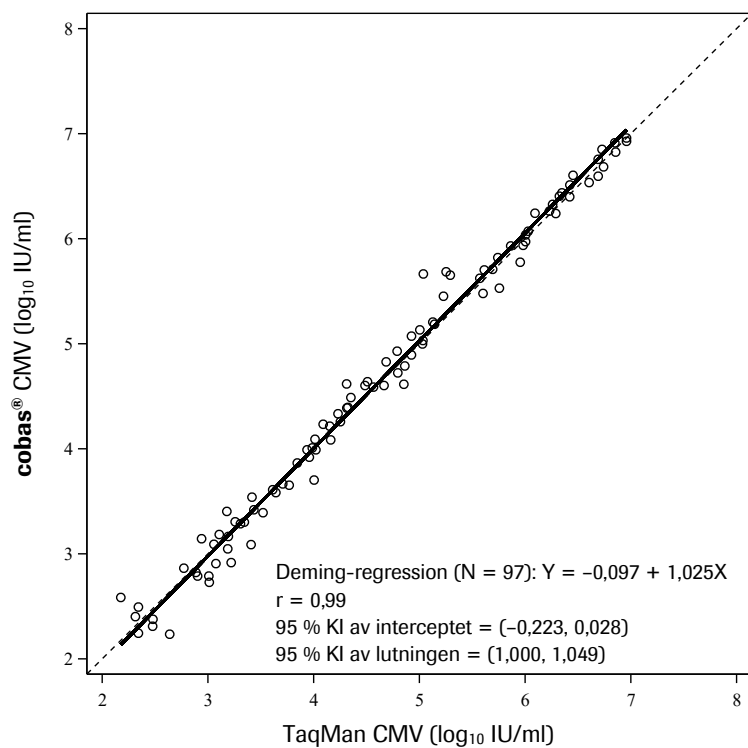


Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

KI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bild 14 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från spikade prover.

Bild 14 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (spikade prover)



KI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bias vid utvalda virusnivåer

Tabell 50 nedan visar bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid fem utvalda nivåer av virusmängd från 2,14 log₁₀ IU/ml till 7,00 log₁₀ IU/ml med associerade icke omvandlade ekvivalenter.

Tabell 50 Bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV (log₁₀ IU/ml) vid fem utvalda nivåer av virusmängd i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)

Provtyp	Nivå av virusmängd (per TaqMan® CMV)	Systematisk differens mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV
Kliniska och spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,124 log ₁₀ IU/ml (4,51E+01 IU/ml)
Kliniska och spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,118 log ₁₀ IU/ml (1,56E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,112 log ₁₀ IU/ml (5,32E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,105 log ₁₀ IU/ml (2,74E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,075 log ₁₀ IU/ml (1,89E+06 IU/ml)
Kliniska	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,089 log ₁₀ IU/ml (3,12E+01 IU/ml)
Kliniska	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,151 log ₁₀ IU/ml (2,08E+02 IU/ml)
Kliniska	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,212 log ₁₀ IU/ml (1,13E+03 IU/ml)
Kliniska	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,294 log ₁₀ IU/ml (9,68E+03 IU/ml)
Kliniska	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,624 log ₁₀ IU/ml (3,21E+07 IU/ml)
Spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	-0,044 log ₁₀ IU/ml (-1,31E+01 IU/ml)
Spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	-0,030 log ₁₀ IU/ml (-3,29E+01 IU/ml)
Spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	-0,016 log ₁₀ IU/ml (-6,36E+01 IU/ml)
Spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,003 log ₁₀ IU/ml (6,93E+01 IU/ml)
Spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,078 log ₁₀ IU/ml (1,97E+06 IU/ml)

Medelvärde för differens för parade prover

Tabell 51 nedan visar uppskattningen av bias som det observerade medelvärdet för differensen i virusmängd för parade prover efter provtyp. Den totala systematiska biasen uppskattades till 0,107 log₁₀ IU/ml i genomsnitt genom det vanliga linjära intervallet för kombinerade kliniska och spikade prover. Tabellen visar även uppskattningen av bias stratifierat av representativa beslutsintervall.

Tabell 51 Medelvärde för differensen i virusmängd för parade prover (log₁₀ IU/ml) mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid representativa beslutsintervall (IU/ml) i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Representativa beslutsintervall (IU/ml) ^a	N	Medelvärde för differens för parade prover (log ₁₀ IU/ml)	SE för medelvärde för differens för parade prover (log ₁₀ IU/ml)	95 % KI (log ₁₀ IU/ml)
Kliniska och spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Kliniska och spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Kliniska och spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Kliniska och spikade	1,0E+05 till 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Kliniska och spikade	Generellt	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Kliniska	1,37E+02 till < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Kliniska	2,0E+03 till < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Kliniska	2,0E+04 till < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Kliniska	1,0E+05 till 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Kliniska	Generellt	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Spikade	1,0E+05 till 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Spikade	Generellt	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast kombinerade parade kliniska och spikade prover med resultat som vardera var inom 1,37E+02 till 9,1E+06 IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i medicinskt relevanta intervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

KI = konfidensintervall; N = antal parade prover; SE = standardfel.

^a Motsvarande representativa beslutsintervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 till < 3,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+03 till < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 till < 4,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+04 till < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 till < 5,000 (log₁₀ IU/ml) och ≥ 1,0E+05 (IU/ml) = ≥ 5,000 (log₁₀ IU/ml).

Tillåten total differens

Tabell 52 nedan visar procentandelen resultat inom det låga, medelhöga och höga intervallet för zonen för tillåten total differens efter provtyp.

Tabell 52 Procentandel prover inom lågt, medelhögt och högt intervall för zonen för tillåten total differens i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Intervallkategori	Intervallområde (IU/ml) ^a	Procentandel prover inom ATD-zonen
Kliniska och spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Kliniska och spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Kliniska och spikade	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Kliniska och spikade	Generellt	-	98,0 % (200/204)
Kliniska	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Kliniska	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Kliniska	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Kliniska	Generellt	-	97,2 % (104/107)
Spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Spikade	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Spikade	Generellt	-	99,0 % (96/97)

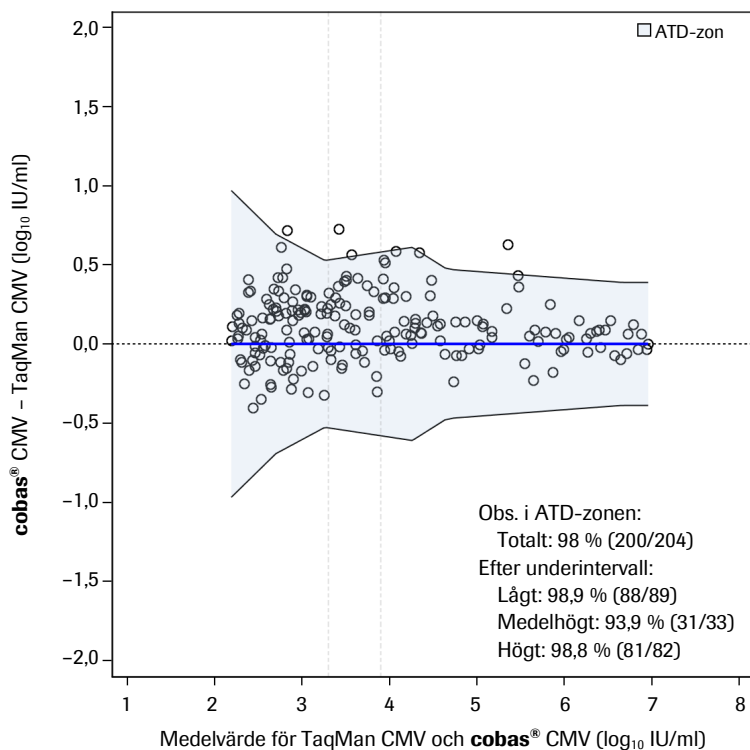
Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med resultat som vardera var inom 1,37E+02 till 9,1E+06 IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

ATD = tillåten total differens.

^a Motsvarande medicinskt relevanta intervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03, 2,0E+03 till < 8,0E+03 och 8,0E+03 till 9,1E+06 i log₁₀ IU/ml är 2,137 till < 3,301, 3,301 till < 3,903 respektive 3,903 till 6,959.

Bild 15 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kombinerade kliniska och spikade prover.

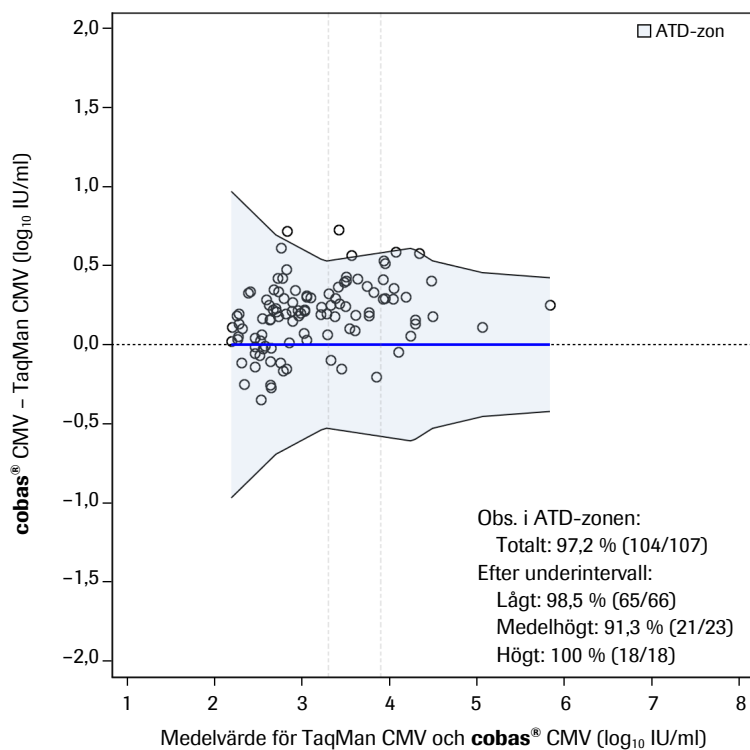
Bild 15 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)



Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.
 ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Bild 16 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kliniska prover.

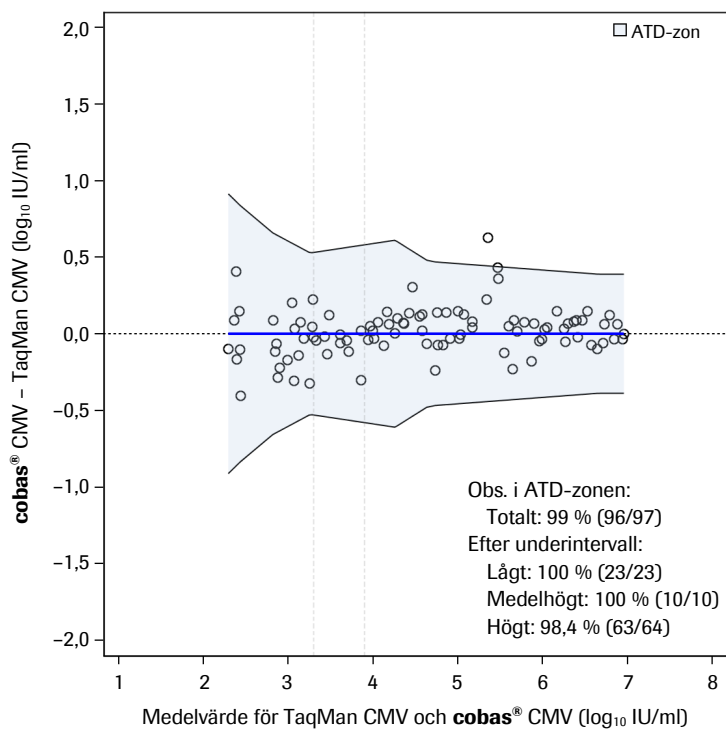
Bild 16 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska prover)



Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Bild 17 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd ($\log_{10}$ IU/ml) med **cobas**® CMV och TaqMan® CMV från spikade prover.

Bild 17 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens ($\log_{10}$ IU/ml) i HSCT-populationen (spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Överensstämmelse med negativa prover

Trettio CMV IgG-negativa prover från HSCT-patienter testades i varje analys och resultaten visas i Tabell 53 nedan.

Tabell 53 Resultat för CMV IgG-negativa prover testade med **cobas®** CMV och TaqMan® CMV

cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml	Totalt
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 IU/ml	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 IU/ml	0	0	0	0
Totalt	30	0	0	30

Obs! Den nedre kvantifieringsgränsen är 34,5 IU/ml för **cobas®** CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

IgG = immunoglobulin G.

Slutsats

cobas® CMV kvantifierar nivån på CMV-DNA i EDTA-plasma med bra överensstämmelse med det FDA-godkända TaqMan® CMV. Resultaten av de här studierna visar den kliniska överensstämmelsen för **cobas®** CMV med TaqMan® CMV vid användning för kontroll av behandling av patienter som mottagit fasta organ via transplantation och som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation.

Systemekvivalens/systemjämförelse

Systemekvivalensen för **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 och **cobas®** 8800 Systems påvisades genom studier av prestandan.

Resultaten som presenteras i bruksanvisningen ger stöd för motsvarande prestanda för alla system.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper

Provtyp	EDTA-plasma
Minsta mängd prov som krävs	525 µl*
Provbearbetningsvolym	350 µl
Analytisk sensitivitet	34,5 IU/ml
Linjärt intervall	34,5 IU/ml till 1E+07 IU/ml
Specificitet	100 %
Detekterade genotyper	CMV-glykoprotein B genotyp 1–4
Detekterade läkemedelsresistenta CMV-prover	CMV-prover resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir och Foscarnet

* En dödvolum på 0,175 ml har identifierats för **cobas omni**-sekundärrör. Andra rör som är kompatibla med **cobas**® 5800/6800/8800 Systems (se användarassistansen) kan ha olika dödvolum och kräva större eller mindre minimivolum.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 54 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

	Ålder eller födelsedatum		Produkt ej avsedd för patientnära testning		QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
	Stödprogramvara		Produkt ej avsedd för självtestning		Serienummer
	Tilldelat intervall (kopior/ml)		Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)		Plats
	Tilldelat intervall (IU/ml)		Får ej återanvändas		Standardprocedur
	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Kvinna		Steriliserad med etylenoxid
	Streckkodsdatablad		Endast för IVD-prestandautvärdering		Förvaras mörkt
	Lotnummer		GTIN-nummer		Temperaturgräns
	Biologisk risk		Importör		Testdefinitionsfil
	Katalognummer		Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Denna sida upp
	CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Lägre gräns för tilldelat intervall		Ultrasensitiv procedur
	Provtagningsdatum		Man		Unikt enhets-ID
	Se bruksanvisningen		Tillverkare		Övre gräns för tilldelat intervall
	Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser		Negativ kontroll		Urinfyllnadsnivå
	Utrustningen innehåller		Icke-steril		Endast USA: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
	Kontroll		Patientens namn		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Patientnummer		
	Produkt för patientnära testning		Öppna här		
	Produkt för självtestning		Positiv kontroll		
			QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.		

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du Roche kundsupport via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare och importör

Tabell 55 Tillverkare och importör

Tillverkad i USA



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Made in USA (FTC-standard)



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

Se <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 6th ed. London: John Wiley and Sons; 2009:161-190.
2. Pass RR. Cytomegalovirus. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2675-2706.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer-Verlag, 2008:297-313.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. *Rev Infect Dis.* 1983;5:205-15. PMID: 6302813.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. *Immunol Ser.* 1989;44:507-34. PMID: 2562249.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:204-10. PMID: 1315617.
7. Moscarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2629-2674.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-13. PMID: 17640310.
9. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis.* 2002;186:829-33. PMID: 12198618.
10. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102:900-31. PMID: 29596116.
11. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis.* 1997;176:1484-90. PMID: 9395358.
12. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:703-27. PMID: 24092851.
13. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol.* 2008;41:237-41. PMID: 18203657.
14. Salmon-Céron D, Mazon MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14:1041-9. PMID: 10853987.
15. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, et al. Quantitative effects of valganciclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis.* 1999;180:695-701. PMID: 10438356.

16. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889-93. PMID: 9189214.
17. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*. 2002;16:877-87. PMID: 11919489.
18. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant*. 2009;9:258-68. PMID: 19178413.
19. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clin Appl Immunol Rev*. 2002;2:155-167.
20. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005;5:218-27. PMID: 15643981.
21. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
22. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
23. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
24. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
25. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed March 8, 2021.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP21-A: Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.0 04/2022	Ekonomiska aktörer har uppdaterats. Information för cobas® 5800 System har lagts till. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Villkor för provförvaring har uppdaterats. Referenser har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.
Doc Rev. 3.0 09/2022	Framsidan och tabell 2 och tabell 3 har uppdaterats med ytterligare P/N för kontrollkiten. Avsnittet Varumärken och patent har uppdaterats, inklusive länken. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>