

cobas[®] CMV

Kvantitatiivne nukleiinhappe test kasutamiseks süsteemiga cobas[®] 5800/6800/8800

Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

Kasutamiseks süsteemiga cobas[®] 5800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Kasutamiseks süsteemides cobas[®] 6800/8800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 või

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 või

P/N: 09051554190

Sisukord

Ettenähtud kasutus	5
Testi kokkuvõte ja selgitus	5
Reaktiivid ja materjalid	8
Reaktiivid ja kontrollid cobas® CMV	8
Reaktiivid cobas® omni proovi ettevalmistamiseks	11
Reaktiivi säilitamise nõuded	12
Reaktiivi käitlemise nõuded süsteemi cobas® 5800 ja süsteemi cobas® 6800/8800 puhul	12
Süsteemi cobas® 5800/6800/8800 jaoks vajalikud lisamaterjalid	13
Vajalikud seadmed ja tarkvara	14
Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded	15
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	15
Reaktiivide käitlemine	15
Hea laboritava	16
Proovide võtmine, transport ja säilitamine	16
Proovid	16
Kasutusjuhend	18
Märkused protseduuride kohta	18
Testi cobas® CMV läbiviimine süsteemiga cobas® 5800/6800/8800	18
Tulemused	21
Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus süsteemi cobas® 5800 või süsteemi cobas® 6800/8800 tarkvara versioonil 2.0 või uuemal	21
Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus süsteemi cobas® 6800/8800 tarkvara versioonil 1.4	21
Kontrollide lipud süsteemil cobas® 6800/8800 tarkvara versiooniga 1.4	22
Tulemuste tõlgendamine süsteemiga cobas® 5800/6800/8800	22
Tulemuste tõlgendus süsteemiga cobas® 5800 või süsteemiga cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 2.0 või uuem	23
Tulemuste tõlgendamine süsteemil cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 1.4	23

Meetodi piirangud.....	23
Mittekliinilise toimivuse hindamine.....	25
Süsteemi ekvivalentsus	25
Testi olulisemad sooritusnäitajad.....	25
Tuvastuspiir (LoD)	25
Lineaarsusvahemik	26
Laborisisene täpsus	27
Genotüüpide kontrollimine	27
Ravimresistentsete CMV-proovide kontrollimine.....	28
Spetsiifilisus	29
Analüütiline spetsiifilisus.....	29
Analüütiline spetsiifilisus – häirivad ained	30
Toimivus võrreldes testiga COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV	31
Süsteemi veaprotsent.....	31
Ristsaastumine	31
Kliinilise toimivuse hindamine	32
Kliiniline reprodutseeritavus	32
Kliinilise toimivuse hindamine: tahke organi transplantaadi (SOT) populatsioon	33
Kliiniline vastavus tahke organi transplantaadi (SOT) populatsioonis	34
Kokkulangevus algtasemel.....	34
Lahenemise analüüs päeva kohta.....	37
Üldised kokkulangevused erinevate viiruskoormuse tasemetel.....	40
Meetodite võrdlus tahke organi transplantaadi populatsioonis	44
Valitud viiruskoormuse tasemetel.....	48
Keskmise paarikaupa erinevus	49
Lubatud koguerinevus (ATD).....	50
Negatiivsete proovide kokkulangevus.....	53
Kliinilise jõudluse hindamine: hematopoetiliste tüvirakkude transplantaadi (HSCT) populatsioon	54

Kliiniline vastavus HSCT-populatsioonis	55
Meetodite võrdlus hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi populatsioonis.....	61
Järeldus	71
Lisateave	72
Testi olulisemad omadused.....	72
Sümbolid	73
Tehniline tugi.....	74
Tootja ja importija.....	74
Kaubamärgid ja patendid.....	74
Autoriõigus	74
Viited.....	75
Dokumendi redaktsioon	77

Ettenähtud kasutus

cobas® CMV on *in vitro* nukleiinhappe amplifikatsiooni test tsütomegaloviiruse (CMV) DNA kvantifitseerimiseks inimese EDTA-plasmast.

Test **cobas® CMV** on ette nähtud selleks, et aidata diagnoosida ja ravida CMV-d tahke organi transplantaadi ja hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi patsientidel. Seda testi saab nendes populatsioonides kasutada, et hinnata viirusvastase ravi alustamise vajadust. CMV-vastast ravi saavatel patsientidel saab DNA seeriamääramisi kasutada, et hinnata viiruse ravisoostumust.

Testi **cobas® CMV** tulemusi tuleb tõlgendada kõiki olulisi kliinilisi ja laboratoorseid tulemusi arvesse võttes.

Testi kokkuvõte ja selgitus

Taust

Inimese tsütomegaloviirus (CMV) on viiruslik patogeen, mis kuulub herpesviiruste perekonda, mida leidub üle maailma kõikides kogukondades.^{1,2} Immuunokompetentsetel peremeesorganismidel on CMV infektsioonid tavaliselt asümptomaatilised, kuid primaarne lüütiline infektsioon võib avalduda ägeda mononukleosilaadse sündroomina. Pärast CMV-ga nakatumist jääb viirus organismi latentse infektsioonina kogu eluajaks, kuid periooditi võib reaktiveeruda. Perifeerse vere müeloidse rea mononukleaarsed rakud (kuid mitte lümfotsüüdid) ja endoteliaalsed rakud paistavad olevat CMV infektsiooni peamised sisenemiskohad.³ Inimese monotsüütidesse/makrofaagidesse jääb CMV latentstes olekus.² Latentset infektsiooni kandvad inimesed võivad asümptomaatiliselt levitada viirust kehavedelikega (nt uriini, süljega) ja seega teisi nakatada. Immuunkompromiteeritud isikutel (sh vastsündinud, transplantaadi retsiptendid ja AIDS-iga patsiendid) on suur oht raskete primaarsete CMV infektsioonide tekkeks või latentse CMV reaktivatsiooniks, mis võivad põhjustada suurt haigestumust ja suremust.⁴ CMV-haiguse raskekujulised ilmingud hõlmavad retiniiti, polüradikulopaatiat, gastroenteriiti, hepatiiti, entsefaliiti, ösofagiiti, enterokoliiti, pankreatiiti, nefriiti, doonororgani äratõuget, pneumoniiti ja viiruslikku CMV sündroomi.⁵⁻⁷

Praegune arusaam CMV-haiguse arenemiseks vajalikest kliiniliselt olulistest lävipiiridest pärineb mitmest uuringust, milles on kasutatud erinevaid tehnoloogiaid, uuringupopulatsioone ja tulemusnäitajaid.⁸⁻¹³ Üldiselt seostatakse suuremaid viiruskoormusi CMV-haiguse tekkeriskiga. Vireemia ja haiguse vaheline suhe on sigmoidaalne; st CMV-haiguse risk suureneb märkimisväärselt, kui CMV viiruskoormus ületab „kriitilise läve“. Näiteks kui kasutati laboratooriumis loodud täisvere CMV DNA-analüüsi, et analüüsida maksatransplantaadi retsiptiente, oli kriitiline lävi $\geq 5 \log_{10}$ koopiat/ml CMV DNA-d.¹¹ HIV-i/AIDS-iga patsientidel on leitud seos CMV DNA tasemete ja CMV-haiguse riski ning üldise suremuse vahel.¹⁴⁻¹⁷

Samas on praegused laboris arendatud CMV DNA kvantitatiivse määramise meetodid piiratud, sest standardituid tulemusi on vähe, mistõttu võib rohkesti esineda laborite- ja analüüsivahelist varieeruvust.¹⁸ CMV DNA viiruskoormuse reprodutseeritavuse valideerimine on kriitilise tähtsusega, et tagada järjepidevad tulemused CMV-haigusega patsientide käsitles. Praegu kehtivate PCR-testide täpsusel põhinevate juhendite kohaselt peavad viiruskoormuse seeriamääramiste muutused olema vähemalt 3-kordsed ($0,5 \log_{10}$), et kajastada bioloogiliselt olulisi muutusi. Kuna varieeruvus on väikestel kontsentratsioonidel suurem, võib osutuda vajalikuks, et viiruskoormused on üle 5-kordsed ($0,7 \log_{10}$), kui tiitri väärtused on analüüsi alumise määramispiiri lähedal, et neid saaks oluliseks pidada.¹⁰

Kuigi täpne läviväärtus on analüüsidevahelise varieeruvuse tõttu veel kindlaks tegemata, on kriitiline läviväärtus kehtiv ja näidatud on ka loomuliku kulu uuringutega, mis on leidnud suuremate viiruskoormuste korrelatsiooni suurema CMV-haiguse tekkeriskiga.⁸⁻¹² Uuring, mis hõlmas testi COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR kasutamist, leidis haiguse ennustamise piirväärtuseks 2 000 kuni 5 000 koopiat/ml CMV-seropositiivsetel maksatransplantaadi retsipientidel.¹⁰

Põhjus NAT-testimiseks

Dissemineerunud infektsiooni ja aktiivse vistseraalse haigusega inimese CMV diagnoosimise laboratoorsed meetodid hõlmavad viiruse isoleerimist kultuuris perifeerse vere leukotsüütidest (PBL), biopsiate histoloogiat, seroloogilisi meetodeid, pp65-antigeneemia määramist ning CMV DNA tuvastamist polümeraasi ahelreaktsiooniga (PCR).¹⁹ Seroloogia sobib ainult selleks, et tuvastada, kas patsient on olnud varem CMV-ga nakatunud ja kas esineb reaktivatsiooni riski. Kultuurimeetodid on kehva ennustusväärtusega, sest nende rakendamiseks vajatav aeg on üle 48 tunni ja meetodi rakendatavus on immuunhäiretega patsientidel piiratud. pp65-antigeneemia analüüs on töömahukas ja kogutud vereproovi on vaja töödelda 6 tunni jooksul, sest säilitamisel antigeneemia väheneb.²⁰ Neutropeeniaga patsientidel on pp65 analüüsi raske teha. CMV DNA otsene tuvastamine reaalaaja PCR-meetoditega lubab potentsiaalselt laiaulatuslikku dünaamilist vahemikku, täpsust ja suurt tundlikkust.

Testi selgitus

cobas® CMV on kvantitatiivne test, mida kasutatakse süsteemil **cobas®** 5800, süsteemil **cobas®** 6800 ja süsteemil **cobas®** 8800. Testi **cobas®** CMV abil on võimalik tuvastada ja kvantifitseerida CMV DNA-d nakatunud patsientide EDTA-plasmas. Viiruskoormust kvantifitseeritakse mitte-CMV DNA kvantitatsioonistandardiga (DNA-QS), mis sisestatakse proovitötluse etapis igasse proovi. DNA-QS-i saab ühtlasi kasutada kogu proovi ettevalmistamise ja PCR-amplifikatsiooni protsessi jälgimiseks. Lisaks kasutatakse testis kolme välist kontrolli: kõrge tiitriga positiivset, madala tiitriga positiivset ja negatiivset kontrolli. Kõrge tiitri positiivse ja madala tiitri positiivse väliskontrolli valmistamiseks lahjendatakse lähtematerjali, mille tiiter on jälgitav CMV 1. WHO rahvusvahelise standardi järgi (NIBSC kood: 09/162). Iga amplifitseerimis-/tuvastuskomplekti partii on kalibreeritud jälgitavaks CMV 1. WHO rahvusvahelise standardi järgi (NIBSC kood: 09/162).

Protseduuri põhimõtted

Test **cobas®** CMV põhineb täisautomaatsel proovi ettevalmistamisel (nukleiinhappe eraldamine ja puhastamine), millele järgneb PCR-amplifikatsioon ja määramine. Süsteem **cobas®** 5800 on kavandatud nii, et see koosneb ühest integreeritud aparaadist. Süsteem **cobas®** 6800/8800 koosneb proovide lisamismoodulist, teisaldusmoodulist, töötlusmoodulist ja analüüsimoodulist. Automaatne andmehaldus tehakse süsteemi **cobas®** 5800 või **cobas®** 6800/8800 tarkvaraga, mis määrab kõigi testide katsetulemused järgmiselt: „Target not detected“ (sihtmärki ei tuvastatud), „CMV DNA detected < LLoQ (lower limit of quantitation)“ (tuvastati CMV DNA < LLoQ (alumine kvalifitseerimispiir)), „CMV DNA detected > ULoQ (upper limit of quantitation)“ (tuvastati CMV DNA > ULoQ (ülemine kvalifitseerimispiir)) või „Value in the linear range LLoQ < x < ULoQ“ (tuvastati väärtus, mis on lineaarsusvahemikus LLoQ < x < ULoQ). Tulemusi on võimalik vaadata otse süsteemi ekraanilt, eksportida või printida aruandena.

Patsientide proovidest eraldatakse üheaegselt nukleiinhapped ja lisatud lambda DNA-QS-molekulid. Kokkuvõtvalt, proovile lisatakse viiruse nukleiinhappe vabastamiseks proteinaas ja lüüsiireaktiiv. Vabanenud nukleiinhape seondub lisatud magnetiliste klaasosakeste ränipinnale. Seondumata ained ja muud lisandid nagu denatureeritud valgud, rakusade ja võimalikud PCR-inhibiitorid eraldatakse järgnevate pesuetappidega. Puhastatud nukleiinhape elueeritakse klaasosakestelt kõrgendatud temperatuuril elueerimispuhvriga.

Proovi sihtmärknukleiinhappe selektiivseks amplifitseerimiseks kasutatakse sihtmärkviiruse-spetsiifilisi päri- ja äraspidiseid praimereid, mis on valitud CMV DNA polümeraasi (UL54) geeni väga konserveerunud piirkondadest. DNA-QS-i selektiivseks amplifitseerimiseks kasutatakse järjestusespetsiifilisi päri- ja äraspidiseid praimereid, mis on valitud selliselt, et neil ei ole homoloogiat CMV-genoomiga. Amplifikatsiooniks kasutatakse termostabiilset DNA polümeraasi. Sihtmärk- ja DNA-QS-i järjestused amplifitseeritakse samal ajal, kasutades kindlaksmääratud temperatuuridega etappide ja tsüklite arvuga universaalset PCR-amplifikatsiooni profiili. Põhisegu sisaldab deoksütümidinotriifosfaadi asemel (dTTP) deoksüuridinotriifosfaati (dUTP), mis lisatakse sünteesitava DNA-sse (amplikon).²¹⁻²³ Kõik eelmiste PCR-tsüklite kontamineerivad amplikonid eemaldatakse AmpErase-ensüümi abil, mis lisatakse PCR-segusse esimeses termotsükli etapis kuumutades. Uut sünteesitud amplikoni aga ei elimineerita, sest AmpErase-ensüüm inaktiveeritakse temperatuuri esmakordsel tõstmisel üle 55 °C.

Testi **cobas**® CMV põhisegu sisaldab ühte tuvastamissondi, mis on spetsiifiline CMV-sihtmärgjärjestuste suhtes, ja ühte DNA-QS-i jaoks. Sondid on märgistatud sihtmärgispetsiifiliste fluorestseeruvate reportervärvidega, mille abil on võimalik samal ajal tuvastada CMV sihtmärki ja DNA-QS-i kahes erinevas sihtkanalis.^{24, 25} Kustutav värv püsib terviklike sondide fluorestsentssignaali. PCR-amplifikatsiooni etapis toimub sondi hübridisatsioon üheaheelalise DNA sihtmärkmolekulidele. Selle tulemusena lõikab DNA polümeraasi 5'-3' suunalise nukleaasse aktiivsusega subühik teineteisest reporter- ja kustutusmolekuli lahti ning tekib fluorestseeruv signaal. Iga PCR-i tsükliga suureneb lahti lõigatud sondide hulk ja samaaegselt suureneb kumulatiivne reportervärvi signaal. PCR-i produktide reaajas tuvastamiseks ja eristamiseks mõõdetakse viirussihtmärkide ja DNA-QS-i vabanenud reportervärvide fluorestsentsi.

Reaktiivid ja materjalid

Reaktiivid ja kontrollid cobas® CMV

cobas® CMV komplektis olevaid materjale vt Tab. 1. Komplektis mittedisalduvaid vajalikke materjale vt Tab. 2 kuni Tab. 4, Tab. 9 ja Tab. 11.

Kõiki avamata reaktiive ja kontrolle tuleb säilitada tingimustel, mis on toodud Tab. 1 kuni Tab. 4.

Tab. 1 cobas® CMV

(CMV)

Säilitada temperatuuril 2–8 °C

192 testi kassett (P/N 09040897190)

Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis 192 testi
Proteinase Solution (PASE)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, kaltsiumkloriid, kaltsiumatsetaat, 8% proteinaas, glütserool EUH210: Ohutuskaart nõudmisel kättesaadav. EUH208: Sisaldab subtilisiini. Võib kutsuda esile allergilise reaktsiooni.	22,3 ml
DNA Quantitation Standard (DNA-QS)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, < 0,001% mitte-CMV DNA kooslus, mis sisaldab mitte-CMV-praimeri sidumise ja unikaalse soni regiooni (mitteinfektsioosne DNA), < 0,002% Polü-rA-RNA (süntetiiline), < 0,1% naatriumasiid	21,2 ml
Elueerimispuhver (EB)	Tris-puhver, 0,2% metüül-4-hüdroksübensoaat	21,2 ml
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Mangaanatsetaat, kaaliumhüdroksiid, < 0,1% naatriumasiid	7,5 ml
CMV Master Mix Reagent 2 (CMV MMX-R2)	Tritsiinpuhver, kaaliumatsetaat, < 18% dimetüülsulfoksiid, glütserool, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-d, < 0,01% üles- ja allavoolu CMV-praimeriid, < 0,01% mõõtmisstandardi päri- ja äraspidised praimeriid, < 0,01% fluorestseeruvast märgistatud oligonukleotiidsondi, mis on spetsiifilised CMV ja CMV-mõõtmisstandardi suhtes, < 0,01% oligonukleotiidaptameer, < 0,01% Z05D DNA polümeraas, < 0,10% ensüüm AmpErase (uratsiil-N-glükosülaas) (mikroobne), < 0,1% naatriumasiid	9,7 ml

Tab. 2 cobas® CMV Control Kit

(CMV CTL)

Säilitada 2–8 °C

Kasutamiseks süsteemiga cobas® 5800 ja süsteemiga cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 2.0 või uuem (P/N 09040919190)

Kasutamiseks süsteemides cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 1.4 (P/N 07001037001 või P/N 09040919190)

Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus*
CMV madala taseme positiivne kontroll (CMV L(+))C	< 0,001% sünteetiline (plasmiidne) CMV DNA, mis on kapseldatud Lambda bakteriofaagi kattevalku, normaalne inimese plasma (CMV DNA ei ole tuvastatav PCR-meetoditega) <0,1% säilitusaine ProClin® 300**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. H412: Ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist. P273: Vältida sattumist keskkonda. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).
CMV kõrge taseme positiivne kontroll (CMV H(+))C	< 0,001% sünteetiline (plasmiidne) CMV DNA, mis on kapseldatud Lambda bakteriofaagi kattevalku, normaalne inimese plasma (CMV DNA ei ole tuvastatav PCR-meetoditega) <0,1% säilitusaine ProClin® 300**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. H412: Ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist. P273: Vältida sattumist keskkonda. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).

* Toote ohutusmärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

** Ohtlik aine või segu.

Tab. 3 Negatiivse kontrolli komplekt **cobas®** NHP Negative Control Kit**(NHP-NC)**

Säilitada temperatuuril 2–8 °C

Kasutamiseks süsteemiga **cobas®** 5800 ja süsteemiga **cobas®** 6800/8800, millel on tarkvara versioon 2.0 või uuem (P/N 09051554190)Kasutamiseks süsteemides **cobas®** 6800/8800, millel on tarkvara versioon 1.4 (P/N 07002220190 ja P/N 09051554190)

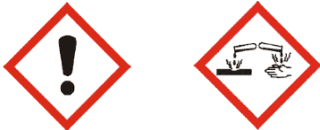
Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus*
Inimese normaalse plasma negatiivne kontroll (NHP-NC)	Normaalne inimese plasma (CMV DNA ei ole tuvastatav PCR-meetoditega) 0,1% säilitusaine ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist. P272: Saastunud tööriistu töökohast mitte välja viia. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).

* Toote ohutusemärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

** Ohtlik aine või segu.

Reaktiivid cobas® omni proovi ettevalmistamiseks

Tab. 4 Reaktiivid cobas® omni proovi ettevalmistamiseks

Reaktiivid	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Säilitada 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetilised klaasosakesed, Tris-puhver, 0,1% metüül-4-hüdrobensoaat, < 0,1% naatriumasiid	480 testi	Pole kohaldatav
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Säilitada 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-puhver, 0,1% metüül-4-hüdrobensoaat, < 0,1% naatriumasiid	4 × 875 ml	Pole kohaldatav
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Säilitada 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (mass/mass) guanidiintiotsüanaat**, 5% (mass/maht) polüdokanool**, 2% (mass/maht) ditiotreitol**, dihüdronaatriumtsitraat EUH032: Kokkupuutel hapetega eraldub väga mürgine gaas.	4 × 875 ml	 ETTEVAATUST H302 + H332: Allaneelamisel või sissehingamisel kahjulik. H314: Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi. H412: Ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist. P273: Vältida sattumist keskkonda. P280: Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. P303 + P361 + P353: NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: kõik saastunud rõivad viivitamata seljast võtta. Loputada nahka veega. P304 + P340 + P310: SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata. võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE/arstiga. P305 + P351 + P338 + P310: SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord. Võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE/arstiga. 593-84-0 Guanidiintiotsüanaat 9002-92-0 Polidokanool 3483-12-3(R*,R*)-1,4-dimeerkaptobutaan-2,3-diool
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Säilitada 15–30 °C (P/N 06997503190)	Naatriumtsitraatdihüdraat, 0,1% metüül-4-hüdrobensoaat	4,2 l	Pole kohaldatav

* Toote ohutusemärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

** Ohtlik aine või segu.

09198997001-03ET

Doc Rev. 5.0

11

Reaktiivi säilitamise nõuded

Reaktiive tuleb säilitada ja käidelda vastavalt juhiste Tab. 5, Tab. 6 ja Tab. 7.

Kui reaktiivid ei ole laaditud süsteemi cobas® 5800 või cobas® 6800/8800, säilitage neid Tab. 5 näidatud vastaval temperatuuril.

Tab. 5 Reaktiivide säilitamine (kui reaktiiv ei ole süsteemis)

Reaktiiv	Säilitamistemperatuur
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

Reaktiivi käitlemise nõuded süsteemi cobas® 5800 ja süsteemi cobas® 6800/8800 puhul

Süsteemi cobas® 5800 või süsteemi cobas® 6800/8800 laaditud reaktiive säilitatakse ettenähtud temperatuuridel ja nende aegumistähtaega jälgib ning jõustab süsteem. Süsteem võimaldab reaktiive kasutada ainult juhul, kui reaktiivi käitamise kõik vajalikud tingimused, mis on kirjeldatud Tab. 6, Tab. 7 ja Tab. 8, on täidetud. Süsteem välistab automaatselt aegunud reaktiivide kasutamise. Järelejäänud avatud komplekti stabiilsus ja komplekti kasutuste arvu teave analüüsispetsiifiliste reaktiivide puhul on saadaval süsteemi kasutajaliidese kaudu.

Tab. 6 Reaktiivide aegumise tingimused, mida süsteem cobas® 5800 jälgib ja rakendab

Reaktiiv	Avatud komplekti stabiilsus	Komplekti kasutuste arv	Seadmes oleku aegne stabiilsus
cobas® CMV	90 päeva alates kasutuselevõtust	40	36 päeva alates süsteemi laadimisest
cobas® CMV Control Kit	Ühekorrviaal	8	36 päeva alates süsteemi laadimisest
cobas® NHP Negative Control Kit	Ühekorrviaal	16	36 päeva alates süsteemi laadimisest

Tab. 7 Reaktiivide aegumise tingimused, mida süsteem cobas® 6800/8800 jälgib ja rakendab

Reaktiiv	Avatud komplekti stabiilsus	Komplekti kasutuste arv	Seadmes oleku aegne stabiilsus (väljaspool integreeritud külmikut)
cobas® CMV	90 päeva alates kasutuselevõtust	40	40 tundi alates süsteemi laadimisest
cobas® CMV Control Kit	Ühekorrviaal	8	8 tundi alates süsteemi laadimisest
cobas® NHP Negative Control Kit	Ühekorrviaal	16	10 tundi alates süsteemi laadimisest

Tab. 8 näitab **cobas® omni** reaktiivide avatud komplekti stabiilsust. Enne iga töötsükli kontrollib süsteem avatud komplekti stabiilsust ja tagab piisava täitemahu. Seetõttu ei ole neil reaktiividel määratud komplekti kasutuste arvu ega seadmes oleku aja stabiilsust.

Tab. 8 **cobas® omni** reaktiivide aegumise tingimused, mida süsteem **cobas® 5800/6800/8800** jälgib ja rakendab

Reaktiiv	Avatud komplekti stabiilsus
cobas® omni Lysis Reagent	30 päeva alates süsteemi laadimisest
cobas® omni MGP Reagent	30 päeva alates kasutuselevõtust
cobas® omni Specimen Diluent	30 päeva alates süsteemi laadimisest
cobas® omni Wash Reagent	30 päeva alates süsteemi laadimisest

Süsteemi **cobas® 5800/6800/8800** jaoks vajalikud lisamaterjalid

Tab. 9 Materjalid kasutamiseks süsteemiga **cobas® 5800/6800/8800**

Materjalid	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tab. 10 Kuluvahendid kasutamiseks süsteemil **cobas® 5800***

Tahkete jäätmete kott ja tahkete jäätmete kott inserdiga
16-kohaline katsuti S-kandja, täielik
5-kohaline resti kandja

* Osade numbrid leiate süsteemi **cobas® 5800** kasutajaabist.

Tab. 11 Kuluvahendid kasutamiseks süsteemides **cobas® 6800/8800***

Materjalid
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Tahkete jäätmete kott ja tahkete jäätmete mahuti inserdi või tahkete jäätmete mahuti inserdiga ja komplekti sahtel
STD-Rack. re-run R001-R025 PINK

* Osade numbrid leiate süsteemi **cobas® 6800/8800** kasutajaabist.

Vajalikud seadmed ja tarkvara

Süsteemi **cobas**® 5800 tarkvara, süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara ja **cobas**® CMV analüüsipakett (ASAP) süsteemile **cobas**® 5800/6800/8800 peab olema installitud.

Andmehaldustarkvara x800 Data Manager ja arvuti süsteemile **cobas**® 5800 või süsteemile **cobas**® 6800/8800 tarkvara versiooniga 2.0 või uuem, tarnitakse koos süsteemiga.

Süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara versiooni 1.4 jaoks sisaldub IG-lüüs (Instrument Gateway server) süsteemis.

Tab. 12 Seadmed

Seadmed	P/N
Süsteem cobas ® 5800	08707464001
Süsteem cobas ® 6800	05524245001 ja 06379664001
Süsteem cobas ® 8800	05412722001 ja 09575154001
Proovi sisestusmoodul süsteemile cobas ® 6800/8800	06301037001 ja 09936882001

Lisateabe saamiseks vt süsteemi **cobas**® 5800 või süsteemi **cobas**® 6800/8800 kasutajaabi.

Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu kõigi testiprotseduuride puhul, on selle analüüsi toimimise eelduseks hea laboritava. Testi suure tundlikkuse tõttu tuleb komplekti reaktiivide ja amplifikatsioonisegude käsitlemisel olla saastumise vältimiseks ülimalt hoolikas.

- Kasutamiseks ainult *in vitro* diagnostikas.
- **cobas® CMV**-d ei ole testitud kasutamiseks skriininganalüüsina CMV esinemise tuvastamiseks veres või veretoodetes.
- Kõiki proove tuleb käsitada nakkusohtlikena, rakendades väljaandes Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ja CLSI dokumendis M29-A4 kirjeldatud laboriohutuseeskirju.^{26, 27} Seda protseduuri tohivad teha ainult nakkusohtlike materjalide käitlemise ja süsteemi **cobas® 5800/6800/8800** ja **cobas® CMV** väljaõppe saanud töötajad.
- Kõiki inimpäritolu materjale tuleb pidada potentsiaalselt nakkusohtlikeks ja käsitseda universaalseid ettevaatusabinõusid rakendades. Materjali mahavalgumise korral tuleb piirkond viivitamatult desinfitseerida destilleeritud või deioniseeritud vees värskest valmistatud 0,5% naatrium- või kaaliumhüpokloriti lahusega või järgida sobivaid kohapealseid protseduure.
- Kontrollkomplekt **cobas® CMV Control Kit** ja negatiivse kontrolli komplekt **cobas® NHP Negative Control Kit** sisaldavad inimverest saadud plasmat. Lähtematerjali on analüüsitud PCR-meetoditega, tuvastatavat CMV DNA-d ei leitud. Siiski ei anna ükski teadaolev katsemeetod täielikku kindlust, et inimverest pärinevad tooted ei kannu nakkusetekitajaid.
- **Ärge külmutage täisverd ega ühtegi primaarses katsutis säilitatavat proovi.**
- Testi optimaalseks läbiviimiseks tuleb kasutada ainult komplektis olevaid või selleks ette nähtud tarvikuid.
- Ohutuskardid (SDS) on saadaval kohalikus Roche'i esindajalt.
- Testi korrektseks läbiviimiseks tuleb täpselt järgida etteantud protseduure ja juhiseid. Kõik protseduuridest ja juhistest kõrvalekaldumised võivad kahjustada testi optimaalset sooritust.
- Kui proovide käsitlemise ja töötlemise käigus ei kontrollita piisavalt proovide ristsaastumist, võib test anda valepositiivseid tulemusi.
- **Guanidiintiotsüanaati sisaldav cobas® omni Lysis Reagent ei tohi kokku puutuda naatrium- või kaaliumhüpokloriti lahuse või muude väga reaktiivsete ainete, nt aluste või hapetega. Nende segamisel võib tekkida väga mürgine gaas.** Guanidiinhüdrokloriidi sisaldava vedeliku mahavoolamisel tuleb mahavoolanud kogus sobiva laboripesuvahendi ja veega ära pesta. Kui mahavoolanud vedelik sisaldab nakkusohtlikke materjale, tuleb sellega kokkupuutunud pinda puhastada **ESMALT** laboripesuvahendi ja veega ning seejärel 0,5% naatrium- või kaaliumhüpokloritiga.
- Teavitage selle analüüsi kasutamisel toimunud tõsistest vahejuhtumitest kohalikku pädevat asutust ja seadme tootjat.

Reaktiivide käitlemine

- Käideldge kõiki reaktiive, kontrolle ja proove vastavalt heale laboritavale, et vältida proovide või kontrollide ristsaastumist.
- Enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida kõiki reaktiivikassette, lahjendeid, lüüsireaktiive ja pesureaktiive lekete suhtes. Lekkimismärkide olemasolul ei tohi seda materjali analüüsiks kasutada.

- **cobas® omni** Lysis Reagent sisaldab potentsiaalselt ohtlikku kemikaali guanidiintsiüanaat. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade või limaskestadega. Kokkupuute korral pesta kohe rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus.
- Test **cobas® CMV**, reaktiiv **cobas® omni** MGP Reagent ja proovilahjendi **cobas® omni** Specimen Diluent sisaldavad säilitusainena naatriumasiidi. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade või limaskestadega. Kokkupuute korral pesta kohe rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus. Nende reaktiivide mahavoolamisel tuleb mahavoolanud kogust enne kuivatamist veega lahjendada.
- Kõik materjalid, mis on proovide ja reaktiividega kokku puutunud, tuleb hävitada vastavalt riiklikele ja kohalikele nõuetele.

Hea laboritava

- Suu abil mitte pipeteerida.
- Määratud tööpiirkondades ei tohi süüa, juua ega suitsetada.
- Proovide ja reaktiivide käitlemisel tuleb kanda kaitsekindaid, laborikitlit ja silmade kaitset. Kindad vahetamine on vajalik, kui proovide käitlemise järel hakatakse käitlema komplekte **cobas® CMV** ja **cobas® omni** reagente. Proovide ja kontrollide käitlemisel tuleb vältida kinnaste saastumist.
- Pärast proovide ja komplekti reaktiivide käsitlemist ning kinnaste eemaldamist tuleb hoolikalt käsi pesta.
- Kõik labori tööpinnad tuleb põhjalikult puhastada ja desinfitseerida värskelt destilleeritud või deioniseeritud vees valmistatud 0,5% naatrium- või kaaliumhüpokloriti lahusega. Seejärel tuleb pind üle pühkida 70% etanooliga.
- Lekete korral aparaadil **cobas® 5800/6800/8800** järgige süsteemi **cobas® 5800** või **cobas® 6800/8800** kasutajaabi nõuetekohaseks puhastamiseks ja seadme(te) pinna dekontamineerimiseks.

Proovide võtmine, transport ja säilitamine

MÄRKUS. Kõiki proove ja kontrole tuleb käidelda potentsiaalselt nakkusohhtlikena.

Säilitage kõiki proove ettenähtud temperatuuridel.

Kõrgenenud temperatuurid mõjutavad proovide stabiilsust.

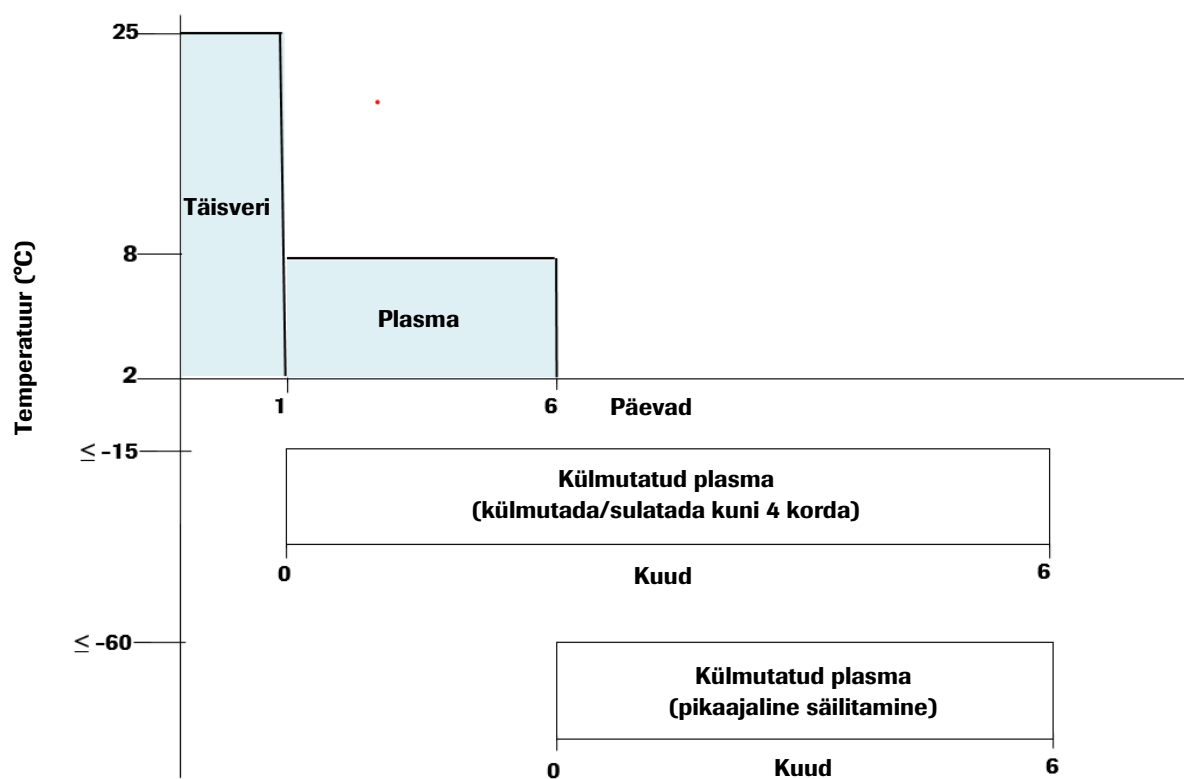
Kui te kasutate sekundaarsetes katsutites olevaid külmutatud proove, hoidke proove kuni täieliku sulamiseni toatemperatuuril (15–30 °C) ning seejärel segage lühikest aega (nt vortexil 3–5 sekundit) ja tsentrifuugige kogu proovimahu saamiseks katsuti põhja.

Proovid

- Täisveri tuleks koguda BD Vacutainer® PPT™ molekulaardiagnostika analüüsimeetodite jaoks ette nähtud plasma ettevalmistamise katsutitesse või steriilsetesse katsutitesse, kasutades antikoagulandina EDTA-d. Järgige proovi võtmisel katsuti tootja juhiseid. Vaadake Joonis 1.
- Täisverd, mis on kogutud BD Vacutainer® PPT™ molekulaardiagnostika analüüsimeetodite jaoks ette nähtud plasma ettevalmistamise või steriilsetesse katsutitesse antikoagulandina EDTA-d kasutades, võib enne plasma ettevalmistamist säilitada ja/või transportida kuni 36 tundi temperatuuril 2 °C kuni 25 °C ja seejärel kohe eraldada ning analüüsida ja rohkem mitte säilitada eraldatud EDTA-plasmana.

- Täisverest 24 tunni jooksul pärast kogumist eraldatud plasmaproove võib säilitada ja/või transportida kuni 6 päeva temperatuuril 2–8 °C või kuni 6 kuud temperatuuril -20 ± 2 °C. Pikaajaliseks säilitamiseks kuni 6 kuud on soovitatav temperatuur -75 ± 15 °C.
- Plasmaproovid on stabiilsed kuni nelja külmutus-/sulatustsükli vältel, kui need külmutatakse ≤ -18 °C juures.
- Proovide transportimiseks tuleb need pakendada ja märgistada vastavalt kohaldatavatele riiklikele ja/või rahvusvahelistele määrustele, mis kehtivad proovide ja nakkusohtliku materjali transportimise kohta.

Joonis 1 Proovi säilitamise tingimused



Märkus. Täisverd, mis on kogutud BD Vacutainer® PPT™ molekulaardiagnostika analüüsimeetodite jaoks ette nähtud plasma ettevalmistamise või steriilsetesse katsutitesse antikoagulandina EDTA-d kasutades, võib säilitada ja/või transportida enne plasma ettevalmistamist kuni 36 tundi temperatuuril 2–25 °C, kuid seejärel eraldatud plasmat ei tohi säilitada kauem ja see tuleb kohe analüüsida.

Kasutusjuhend

Märkused protseduuride kohta

- Ärge kasutage testi **cobas®** CMV reaktiive, kontrollkomplekti **cobas®** CMV Control Kit, negatiivse kontrolli komplekti **cobas®** NHP Negative Control Kit või reaktiive **cobas®** **omni** pärast nende aegumistähtaega.
- Ärge korduskasutage tarvikuid. Need on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- **cobas®** CMV-d saab kasutada minimaalse proovimahuga 500 µl, millest töödeldakse 350 µl.

Testi **cobas®** CMV läbiviimine süsteemiga **cobas®** 5800/6800/8800

- Instrumendi tööd kirjeldatakse täpsemalt süsteemi **cobas®** 5800 ja süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutajaabis.
- Instrumendi õigeks hooldamiseks vt süsteemi **cobas®** 5800 või süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutajaabi.
- Veenduge, et proovikatsutitel olevad proovi vöötcode'i sildid oleksid läbi RD5 ja MPA proovirestide küljel olevate avade nähtavad. Vt süsteemi **cobas®** 5800 või süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutajaabist õiged vöotcode'i spetsifikatsioonid ja lisateavet proovikatsutite laadimise kohta.
- Joonis 2 ja Joonis 3 protseduuri kokku võtta.

Joonis 2 cobas® CMV analüüsiprotseduur süsteemiga cobas® 5800

1	Logige süsteemi
2	Laadige proovid süsteemi • Laadige proovirestid süsteemi • Süsteem valmistub automaatselt • Tellige testid
3	Kui süsteem annab märku, lisage reaktiive ja tarvikuid • Laadige testispetsiifiline (testispetsiifilised) reaktiivikassett (reaktiivikassetid) • Laadige väikesed kontrollirestid • Laadige töötlemisotsikud • Laadige elueerimisotsikud • Laadige töötlemisplaadid • Laadige vedeljäätmete plaadid • Laadige amplifitseerimisplaadid • Laadige MGP kassett • Lisage proovilahendit • Lisage lüüsireaktiivi • Lisage pesureaktiivi
4	Käivitage töötsükkel, vajutades kasutajaliidesel töötlemisnuppu „Start“; kõiki järgmisi töötsükleid alustatakse automaatselt, kui neid käsitsi edasi ei lükata
5	Vaadake tulemused üle ja eksportige need
6	Vajadusel võtke välja ja sulgege minimaalse mahu nõuetele vastavad proovikatsutid hilisemaks kasutamiseks Puhastage seade: • Võtke tühjad väikesed kontrollirestid seadmest välja • Võtke tühi (tühjad) testispetsiifiline (testispetsiifilised) reaktiivikassett (reaktiivikassetid) seadmest välja • Tühjendage amplifitseerimisplaadi sahtel • Tühjendage vedelate jäätmete nõu • Tühjendage tahkete jäätmete nõu

Joonis 3 cobas® CMV analüüsiprotseduur süsteemiga cobas® 6800/8800

1	Logige süsteemi Süsteemi ettevalmistamiseks vajutage Start Tellige testid
2	Kui süsteem annab märku, lisage reaktiive ja tarvikuid • Laadige testispetsiifilised reaktiivikassetid • Laadige kontrollkassetid • Laadige pipetiotsikud • Laadige töötlemisplaadid • Laadige MGP-reaktiiv • Laadige amplifitseerimisplaadid • Lisage proovilahjendit • Lisage lüüsiireaktiivi • Lisage pesureaktiivi
3	Laadige proovid süsteemi • Laadige proovihoidikud ja hüübinud otsikute hoidikud proovide sisestusmoodulisse • Kontrollige, et proovid oleksid ülekandemoodulisse vastu võetud
4	Töotsükli käivitamiseks vajutage manuaalset „Start manually“ nuppu kasutajaliidesel või laske automaatselt alustada 120 minuti pärast või kui partii on täis
5	Vaadake tulemused üle ja eksportige need
6	Vajadusel võtke välja ja sulgege minimaalse mahu nõuetele vastavad proovikatsutid hilisemaks kasutamiseks Puhastage seade: • Eemaldage tühjad kontrollkassetid • Tühjendage amplifitseerimisplaadi sahtel • Tühjendage vedelate jäätmete nõu • Tühjendage tahkete jäätmete nõu

Tulemused

Süsteem **cobas**® 5800 ja süsteem **cobas**® 6800/8800 määravad proovides ja kontrollides automaatselt CMV DNA kontsentratsiooni. CMV DNA kontsentratsiooni väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes milliliitri kohta (IU/ml).

Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus süsteemi **cobas**® 5800 või süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara versioonil 2.0 või uuemal

- Iga uue komplektipartiiga ja vähemalt iga 72 tunni järel töödeldakse ühte negatiivset kontrolli **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] ja kahte positiivset kontrolli **cobas**® CMV Positive Control: madala tiitri positiivset kontrolli [CMV L(+)C] ja kõrge tiitri positiivset kontrolli [CMV H(+)C]. Positiivseid ja/või negatiivseid kontrole saab planeerida sagedamini, lähtudes laboriprotseduuridest ja/või kohalikest eeskirjadest.
- Kontrollide tulemused kuvatakse tarkvara rakenduses „Controls“ (Kontrollid).
- Kontrollige tarkvaras ja/või aruandes lippe, et tagada vastavate testitulemuste kehtivus (lipukoodide loendi leiate andmehaldustarkvara x800 Data Manager kasutajaabist).
- Kontrollid on veerus „Control result“ (Kontrolli tulemus) tähistatud „Valid“ (Kehtiv), kui kontrolli vastav sihtmärk esitatakse kehtivana. Kontrollid on veerus „Control result“ (Kontrolli tulemus) tähistatud „Invalid“ (Kehtetu), kui kontrolli vastav sihtmärk esitatakse kehtetuna.
- Kontrollidel, mis on tähistatud „Invalid“, kuvatakse lipp veerus „Flags“ (Lipud). Üksikasjade vaates kuvatakse lisateavet selle kohta, miks kontroll on kehtetu, sh liputeave.
- Kui üks kontrollidest on kehtetu, korrake kõigi kontrollide ja vajaduse korral kõigi nendega seotud proovide testimist.

Seadme tarkvara valideerib tulemused automaatselt kontrolli tulemuste alusel.

MÄRKUS. Süsteem **cobas**® 5800 ja süsteem **cobas**® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 2.0 või uuem, tarnitakse kontrollide komplekti (positiivne ja negatiivne) töösükli standardseadistustega, mille puhul kontrollid analüüsitakse igas töösükli, kuid võimalik on seadistada kontrollide harvem analüüsimise sagedus kuni iga 72 tunni järel, laboriprotseduuride või kohalike eeskirjade alusel. Lisateabe saamiseks võtke ühendust Roche'i hooldusinseneri ja/või Roche'i tehnilise toega.

Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara versioonil 1.4

- Iga katseseeriaga koos töödeldakse ühte negatiivset kontrolli **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] ja kahte positiivset kontrolli **cobas**® CMV Positive Control: madala tiitri positiivset kontrolli [CMV L(+)C] ja kõrge tiitri positiivset kontrolli [CMV H(+)C].
- Kontrollige tarkvaras ja/või aruandes lippe ning nendega seotud tulemusi, et veenduda katseseeria kehtivuses.
- Kõiki lippe kirjeldatakse süsteemi **cobas**® 6800/8800 kasutajaabis.
- Katseseeria tulemused kehtivad juhul, kui ühegi kontrolli puhul ei esine lippe. Kui katseseeria tulemus on kehtetu, korrake kogu katseseeria analüüsimist.

Seadme tarkvara valideerib tulemused automaatselt kontrolli tulemuste alusel.

Kontrollide lipud süsteemil cobas® 6800/8800 tarkvara versiooniga 1.4

Tab. 13 Negatiivse ja positiivsete kontrollide kontroll-lipud

Negatiivne kontroll	Lipp	Tulemus	Tõlgendus
(-) C	Q02 (Kontroll-katseseeria ebaõnnestus)	Invalid	Kehtetu tulemus või negatiivse kontrolli tulemus pole arvatud tiitri kohaselt negatiivne.
Positiivne kontroll	Lipp	Tulemus	Tõlgendus
CMV L (+) C	Q02 (Kontroll-katseseeria ebaõnnestus)	Invalid	Kehtetu tulemus või madala tiitri positiivse kontrolli arvutuslik tiiter ei ole ettenähtud vahemikus.
CMV H (+) C	Q02 (Kontroll-katseseeria ebaõnnestus)	Invalid	Kehtetu tulemus või kõrge tiitri positiivse kontrolli arvutuslik tiiter ei ole ettenähtud vahemikus.

Tulemuste tõlgendamine süsteemiga cobas® 5800/6800/8800

Kehtiva partii korral kontrollilge süsteemi cobas® 5800 ja süsteemi cobas® 6800/8800 tarkvarast ja/või aruannetest iga proovi lippe. Tulemusi tuleks tõlgendada järgmiselt.

- Kehtiv partii võib sisaldada nii kehtivaid kui ka kehtetuid proovide tulemusi.

Tab. 14 Individuaalsete sihtmärktulemuste tõlgendamine

Tulemused	Tõlgendus
Target Not Detected	CMV DNA-d ei tuvastatud. Tulemustena esitatakse „CMV-d ei tuvastatud”.
< Titer Min	Arvatud tiiter on analüüsi alumisest kvantifitseerimispiirist (LLOQ) väiksem. Tulemustena esitatakse „CMV tuvastati alla (min tiiter)”. Min tiiter = 34,5 IU/ml
Tiiter	Arvatud tiiter on analüüsi lineaarses piirkonnas – suurem või võrdne minimaalne tiiter ja väiksem või võrdne maksimaalne tiiter. Tulemustena esitatakse „Tuvastatud CMV (tiiter)”.
> Titer Max ^a	Arvatud tiiter on analüüsi kvantifitseerimise ülempiirist (ULOQ) suurem. Tulemustena esitatakse „CMV tuvastati üle (max tiiter)”. Max tiiter = 1,0E+07 IU/ml

^a Proovi tulemus „> Titer Max” (> maksimaalne tiiter) näitab CMV positiivsete proovide tuvastamist tiitritega üle ülemise kvantifitseerimispiiri (ULOQ). Kui on vaja kvantitatiivset tulemust, tuleb algne proov lahjendada CMV-negatiivse inimese EDTA-plasmaga ja katset korrata. Korrutage nii saadud tulemus kasutatud lahjendusteguriga.

Tulemuste tõlgendus süsteemiga cobas® 5800 või süsteemiga cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 2.0 või uuem

Proovide tulemused kuvatakse tarkvara rakenduses „Results“ (Tulemused).

Kehtiva kontrolli partii korral kontrollige tarkvarast ja/või aruandest iga proovi lippe. Tulemusi tuleks tõlgendada järgmiselt.

- Kehtiva kontrolli partiiga seotud proovid kuvatakse veerus „Control result“ (Kontrolli tulemus) kui „Valid“ (Kehtiv), kui kõik kontrolli sihtmärktulemused esitatakse kehtivana. Ebaõnnestunud kontrolli partiiga seotud proovid kuvatakse veerus „Control result“ kui „Invalid“ (Kehtetu), kui kõik kontrolli sihtmärktulemused esitatakse kehtetuna.
- Kui proovi tulemusega seotud kontrollid on kehtetud, lisatakse proovi tulemusele konkreetne lipp järgmiselt.
 - Q05D: tulemuse valideerimise ebaõnnestumine kehtetu positiivse kontrolli tõttu.
 - Q06D: tulemuse valideerimise ebaõnnestumine kehtetu negatiivse kontrolli tõttu.
- Iga proovi sihtmärktulemuse kohta veerus „Results“ (Tulemused) esitatud väärtusi tuleks tõlgendada eespool Tab. 14 esitatud viisil.
- Kui üks või mitu proovi sihtmärki on tähistatud kui „Invalid“ (Kehtetu), kuvab süsteemi tarkvara lipu veerus „Flags“ (Lipud). Üksikasjade vaates kuvatakse lisateavet selle kohta, miks proovi sihtmärk (sihtmärgid) on kehtetu(d), sh liputeave.

Tulemuste tõlgendamine süsteemil cobas® 6800/8800, millel on tarkvara versioon 1.4

Kehtiva partii korral kontrollige süsteemi cobas® 6800/8800 tarkvarast ja/või aruandest iga proovi lippe. Tulemusi tuleks tõlgendada järgmiselt.

- Proovid märgitakse veerus „Valid“ (Kehtiv) kui „Yes“ (Jah), kui kõik taotletud sihtmärktulemused andsid kehtivad tulemused.
Proovid, mis märgitakse veerus „Valid“ (Kehtiv) kui „No“ (Ei), võivad vajada lisatõlgendusi ja -tegevust.
- Iga proovi sihtmärktulemuse väärtusi tuleks tõlgendada eespool Tab. 14 esitatud viisil.

Meetodi piirangud

- cobas® CMV-d on hinnatud ainult koos kontrollkomplekti cobas® CMV Control Kit, negatiivse kontrollkomplekti cobas® NHP Negative Control Kit, cobas® omni MGP Reagent reaktiivi, cobas® omni Lysis Reagent lüüsireaktiivi, cobas® omni Specimen Diluent proovilahjendi ja cobas® omni Wash Reagent pesureaktiiviga süsteemil cobas® 5800/6800/8800 kasutamiseks.
- Tulemuste usaldusväärsus sõltub õigestest proovi võtmisest, säilitamisest ja käitlemisest protseduuridest.
- See test on kinnitatud üksnes EDTA-plasmaga kasutamiseks. Muud tüüpi proovide uurimisel cobas® CMV-ga võidakse saada ebatäpseid tulemusi. Plasma viiruskoormuse mõõtmised ei ole otseselt võrreldavad teiste proovitüüpide omaga.
- CMV DNA kvantifitseerimist võivad mõjutada proovi kogumise meetodid, patsiendist tulenevad tegurid (nt vanus, sümptomite esinemine) ja/või infektsiooni staadium.

- **cobas®** CMV kaetavates CMV DNA polümeraasi (UL54) geeni kõrgelt konserveerunud piirkondades esinevad mutatsioonid võivad mõjutada praimerite ja/või sondi seondumist, mille tulemus on viiruse tegelikust väiksema koguse määramine või viiruse tuvastamise ebaõnnestumine. **cobas®** CMV vähendab seda riski, kasutades redundantseid amplifikatsioonipraimereid.
- Tehnoloogiate erinevuste tõttu on soovitatav, et kasutaja teeks enne ühelt tehnoloogialt teisele üleminekut oma laboris tehnoloogiate erinevuste hindamiseks meetodi korrelatsiooniuringu. Kasutajad peavad järgima enda asutuse spetsiifilisi ettekirjutusi/protseduure.
- Test **cobas®** CMV ei ole ette nähtud CMV sõelkontrolliks veres või veretoodetes ega ole hinnatud diagnostilise testina CMV-nakkuse olemasolu kinnitamiseks.

Mittekliinilise toimivuse hindamine

Süsteemi ekvivalentsus

Toimivuse uuringutes näidati süsteemide **cobas® 5800**, **cobas® 6800** ja **cobas® 8800** ekvivalentsust. Selles kasutusjuhendis esitatud andmed toetavad kõigi süsteemide samaväärset jõudlust.

Testi olulisemad sooritusnäitajad

Tuvastuspiir (LoD)

WHO rahvusvaheline standard

Testi **cobas® CMV** tuvastamispiir leiti 1. inimese tsütomegaloviiruse DNA nukleiinhappe amplifikatsiooni tehnoloogia analüüside jaoks mõeldud WHO rahvusvahelist standardit (1. HCMV WHO rahvusvaheline standard) kasutades, mis saadi NIBSC-st (NIBSC kood: 09/162) CMV-negatiivse inimese EDTA-plasmas, seerialahjendusi analüüsides. Kaheksast kontsentratsioonitasemest ja tühjast kontrollist koosnevaid paneele analüüsiti kolme **cobas® CMV**-testreaktiivi partiiga mitme tööseeria, päevade, kasutajate ja seadmetega.

EDTA-plasma tulemusi kujutab Tab. 15. Uuring näitas, et **cobas® CMV** tuvastas CMV DNA kontsentratsioonil 23 IU/ml või rohkem tabavusega $\geq 95\%$.

Tab. 15 Tuvastamispiir EDTA-plasmas

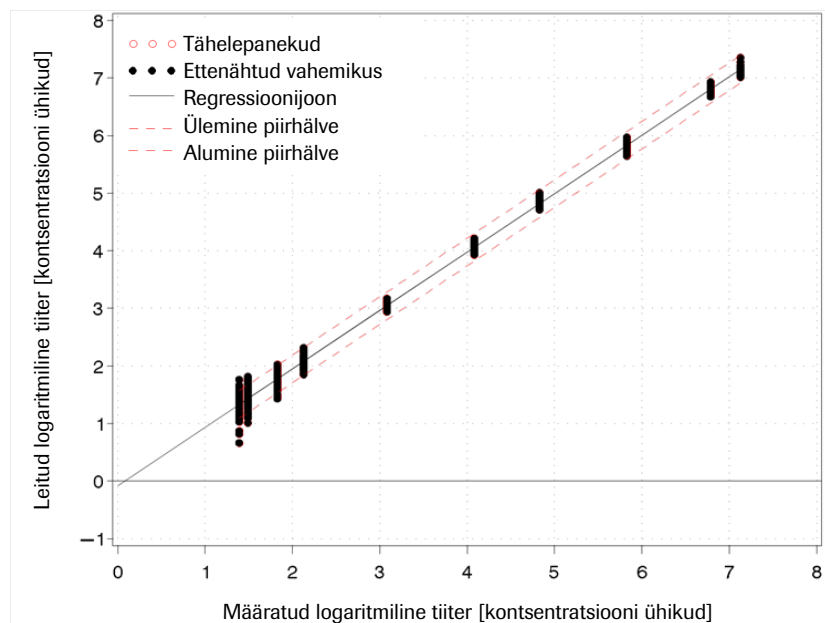
Tiitri sisendkontsentratsioon (CMV DNA IU/ml)	Kehtivate paralleelproovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD (PROBIT-analüüs, 95% tabavus)	20,6 IU/ml 95% usaldusvahemik: 17,9–24,3 IU/ml		

Lineaarsusvahemik

Testi **cobas**® CMV lineaarsust hinnati lahjendusseeriaid kasutades, mis hõlmasid 10 paneeliosa CMV genotüübi gB-1 DNA kontsentratsioone analüüsi lineaarsusvahemikus ($2,45\text{E}+01$ IU/ml kuni $1,34\text{E}+07$ IU/ml). Igat paneeliliiget analüüsiti 48 korduses kolme testi **cobas**® CMV reaktiivide partiiga ja uuringu tulemusi kujutab Joonis 4.

Leiti, et **cobas**® CMV on lineaarne vahemikus $2,45\text{E}+01$ IU/ml kuni $1,34\text{E}+07$ IU/ml.

Joonis 4 Lineaarsusvahemiku määramine EDTA-plasmas



Laborisisene täpsus

Testi **cobas®** CMV täpsus leiti kõrges tiitris CMV-negatiivses EDTA-plasmas kultureeritud viiruse (Merlin, gB-1 genotüüp) seerialahjendusi analüüsides. Kümnet lahjendustaset analüüsiti 48 korduses iga taseme kohta kolme testi **cobas®** CMV reaktiivide partiiga, kasutades kolme analüsaatorit ja kolme operaatorit 12 päeva jooksul. Iga prooviga tehti kogu **cobas®** CMV analüüsiprotseduur täisautomaatsel süsteemil **cobas®** 6800/8800. Seega kehtib siin esitatud täpsus analüüsiprotseduuri kõigi aspektide kohta. Tulemusi vt Tab. 16.

cobas® CMV näitas suurt täpsust kolme reaktiivipartii puhul, mida testiti kontsentratsioonivahemikus 2,45E+01 IU/ml kuni 1,34E+07 IU/ml.

Tab. 16 Testi **cobas®** CMV laborisisene täpsus

Nimi-kontsentratsioon (IU/ml)	Määratud kontsentratsioon (IU/ml)	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma
		1. partii	2. partii	3. partii	Kõik partiid
		SD	SD	SD	Ühendatud 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

Genotüüpide kontrollimine

Testi **cobas®** CMV toimivust CMV glükoproteiin-B genotüüpidel hinnati järgmiselt.

- Glükoproteiin-B genotüüpide 2–4 tuvastamiskiiruse kontrollimine
- Genotüüpide 2–4 lineaarsusvahemiku kontrollimine

Glükoproteiin-B genotüüpide gB-2, gB-3 ja gB-4 tuvastamiskiiruse kontrollimine

CMV rakukultuuri supernatandid kolmele erinevale glükoproteiin-B genotüübile (gB-2, gB-3 ja gB-4) lahjendati kolme erineva kontsentratsioonitasemeni CMV-negatiivses EDTA-plasmas. Tabamus määrati iga taseme korral 63 kordusega. Analüüs tehti **cobas®** CMV reaktiivide kolme partiiga. Tulemusi vt Tab. 17. Need tulemused näitasid, et **cobas®** CMV tuvastas CMV DNA kolm erinevat genotüüpi kontsentratsioonidel 34,5 IU/ml tabavusega $\geq 95\%$.

Tab. 17 CMV DNA genotüübi tuvastamiskiir kontrollimine

Genotüüp	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
	Kehtivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)	Kehtivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)	Kehtivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)
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)

* Ülemine ühepoolne 95% usaldusvahemik

Genotüüpide gB-2, gB-3 ja gB-4 lineaarsusvahemiku kontrollimine

Testi cobas® CMV genotüüpide lineaarsuse uuringus kasutatud lahjendusseeriad hõlmasid analüüsi lineaarsusvahemikus seitset paneeliosa. Analüüs tehti kahe cobas® CMV reaktiivi partiiga; analüüsiti 16 kordust taseme kohta EDTA-plasmas.

Testi cobas® CMV lineaarsusvahemikku kontrolliti kõigi kolme genotüübi puhul (gB-2, gB-3 ja gB-4).

Ravimresistentsete CMV-proovide kontrollimine

Testi cobas® CMV toimivust CMV ravimresistentsetel proovidel hinnati järgmiselt.

- Ravimresistentsete CMV proovide tuvastamiskiir kontrollimine (resistentne gantsikloviirile, valgantsikloviirile, tsidofoviirile või foskarnetile)
- Ravimresistentsete CMV proovide lineaarsusvahemiku kontrollimine (resistentne gantsikloviirile, valgantsikloviirile, tsidofoviirile või foskarnetile)

Ravimresistentsete CMV proovide tuvastamiskiir kontrollimine (resistentne foskarnetile või gantsikloviirile, valgantsikloviirile ja tsidofoviirile)

Kahe erineva ravimresistentse CMV proovi (resistentne foskarnetile või gantsikloviirile, valgantsikloviirile ja tsidofoviirile) rakukultuuri supernatandid lahjendati kolme erineva kontsentratsioonitasemeni CMV-negatiivses EDTA-plasmas. Tabamus määrati iga taseme korral 63 kordusega. Analüüs tehti cobas® CMV reaktiivide kolme partiiga. Tulemusi vt Tab. 18. Need tulemused näitasid, et cobas® CMV tuvastas kahe erineva foskarnetile või gantsikloviirile, valgantsikloviirile ja tsidofoviirile resistentse proovi CMV DNA kontsentratsioonidel 34,5 IU/ml tabavusega $\geq 95\%$.

Tab. 18 Ravimresistentsete CMV proovide tuvastamiskiir kontrollimine

Ravim- resistentsus	Muta- tsiooni piirkond UL54-s	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
		Kehivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)	Kehivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)	Kehivate paralleel- proovide arv	Positiivsete proovide arv	Tabavuse % (95% CI*)
Foskarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Gantsikloviir, valgantsikloviir, tsidofoviir	L545S	63	59	93,7 (98,2%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Ülemine ühepoolne 95% usaldusvahemik

Ravimresistentsete CMV proovide lineaarsusvahemiku kontrollimine (resistentne foskarnetile või gantsikloviirile, valgantsikloviirile ja tsidofoviirile)

Testi **cobas**® CMV ravimresistentsete CMV proovide lineaarsuse uuringus kasutatud lahjendusseeriad hõlmasid analüüsi lineaarsusvahemikus seitset paneeliliiget. Analüüs tehti kahe **cobas**® CMV reaktiivi partiiga; analüüsiti 16 kordust taseme kohta EDTA-plasmas.

Testi **cobas**® CMV lineaarsusvahemikku kontrolliti mõlema CMV ravimresistentse proovi puhul (resistentne foskarnetile või gantsikloviirile, valgantsikloviirile ja tsidofoviirile).

Spetsiifilisus

Testi **cobas**® CMV spetsiifilisuse määramiseks analüüsiti eri doonoritelt saadud CMV-negatiivseid EDTA-plasmaproove. Kuutsada kaheksat eri EDTA-plasmaproovi analüüsiti kahe **cobas**® CMV reaktiivi partiiga. Kõik analüüsitud proovid olid CMV DNA suhtes negatiivsed. Analüüsipaneelil oli **cobas**® CMV spetsiifilisus 100% (alumine ühepoolne 95% usalduspiir: 99,5%).

Analüütiline spetsiifilisus

Testi **cobas**® CMV analüütilist spetsiifilisust hinnati, lahjendades mikroorganismide paneeli kontsentratsioonini 1,00E+06 osakest, koopiat, IU-d, genoomi ekvivalenti või PMÜ/ml positiivse CMV DNA-ga ja negatiivse CMV DNA-ga EDTA-plasmas. Testitud spetsiifilised mikroorganismid on toodud Tab. 19. Igat paneeliliiget hinnati testiga **cobas**® CMV. Mitte ükski CMV-st erinev patogein ei mõjutanud testi toimivust.

Tab. 19 Ristreaktiivsuse suhtes analüüsitud mikroorganismid

Viirused	Bakterid	Pärmseen
5. tüüpi adenoviirus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Polüoomiviirus BK	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epsteini-Barri viirus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatiit B viirus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatiit C viirus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
<i>Herpes simplex</i> i viiruse 1. tüüp	<i>Escherichia coli</i>	-

Viirused	Bakterid	Pärmseen
<i>Herpes simplex</i> 'i viiruse 2. tüüp	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Inimese herpesviirus 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Inimese herpesviirus 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Inimese herpesviirus 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Inimese immuunpuudulikkuse viirus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Inimese immuunpuudulikkuse viirus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Inimese papilloomviirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-viirus	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvoviirus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-zoster viirus	-	-

Analüütiline spetsiifilisus – häirivad ained

Triglütseriidide (34,5 g/l), konjugeeritud bilirubiini (0,25 g/l), konjugeerimata bilirubiini (0,25 g/l), albumiini (58,7 g/l), hemoglobiini (2,9 g/l) ja inimese DNA (2 mg/l) suurenenud tasemeid proovides testiti koos CMV DNA-ga ja ilma. Testitud endogeensed häirivad tegurid ei seganud testi **cobas®** CMV toimivust.

Samuti hinnati olemasoleva autoimmuunhaiguse, nagu süsteemne erütematoosne luupus (SLE), reumatoidartriid (RA) ja antinukleaarne antikeha, mõju CMV DNA leidumisel ja puudumisel. Peale selle analüüsi ravimühendeid, mis on toodud Tab. 20 all, kolmekordsetel $C_{\max}$ -väärtustel koos CMV DNA-ga ja ilma.

Ühegi potentsiaalselt häiriva aine puhul ei leitud analüüsi toimivuse häirimist.

Tab. 20 **cobas®** CMV testiga CMV DNA koguse pärssimise suhtes analüüsitud ravimühendid

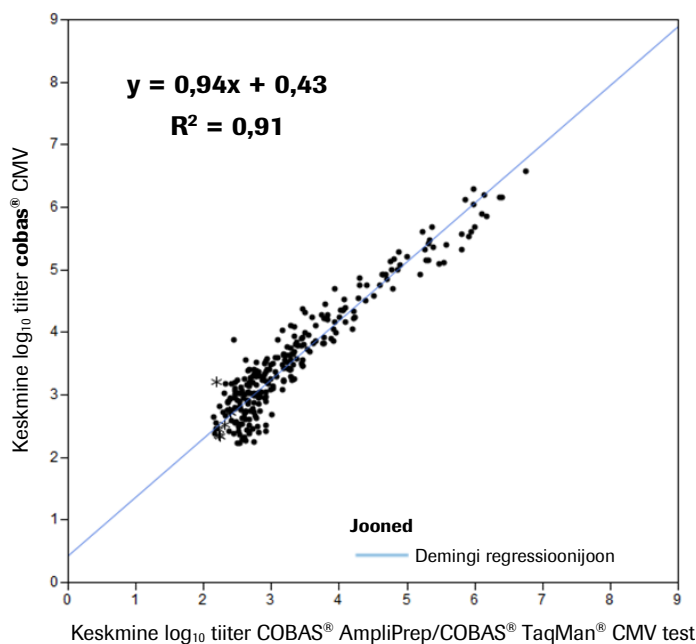
Ravimiklass	Ravimi geneeriline nimetus	Ravimi geneeriline nimetus
Antimikrobiaalne	Tsefotetaan	Sulfametoksasool
Antimikrobiaalne	Klavulanaatkaalium	Tikartsilliindinaatrium
Antimikrobiaalne	Flukonasool	Trimetoprim
Antimikrobiaalne	Piperatsilliin	Vankomütsiin
Antimikrobiaalne	Tasobaktaamnaatrium	-
Herpesviiruste vastaseks raviks kasutatavad ühendid	Gantsükloviir	Tsidofoviir
Herpesviiruste vastaseks raviks kasutatavad ühendid	Valgantsükloviir	Foskarnet
Immuunosupressant	Azatiopriin	Prednisoon
Immuunosupressant	Tsüklosporiin	Siroliimus
Immuunosupressant	Everoliimus	Takroliimus
Immuunosupressant	Mükofenolaatmofetiil	-
Immuunosupressant	Mükofenoolhape	-

Toimivus võrreldes testiga COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Testi cobas® CMV ja testi COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV toimivust võrreldi CMV-ga nakatunud patsientide EDTA-plasma proove analüüsides. Kokku 275 EDTA plasmaproovi duplikaadina testitult, ja mis esindasid kõiki CMV genotüüpe, olid kehtivad ning mõlema testi kvantitatiivse määramise vahemikus. Tehti Demingi regressioonianalüüs.

Demingi regressiooni tulemusi kujutab Joonis 5.

Joonis 5 cobas® CMV vs. CAP/CTM CMV kvantitatiivse testi regressioonianalüüs



Süsteemi veaprotsent

Testi cobas® CMV kogu süsteemi veamäär leiti 100 EDTA-plasma (millesse oli lisatud CMV-positiivset kliinilist proovi) kordust testides. Need proovid testiti kontsentratsioonil ligikaudu $3 \times \text{LoD}$.

Selle uuringu tulemused näitasid, et kõik kordused olid kehtivad ja positiivsed CMV sihtmärgi suhtes, mis annab kogu süsteemi veamääraks 0% (95% usaldusvahemik 0–3,6%).

Ristsaastumine

cobas® CMV ristsaastumise määra leidmiseks analüüsiti CMV-negatiivse inimese normaalse EDTA-plasmaproovi 240 kordust ja suure tiitriga CMV proovi $1,00\text{E}+06$ IU/ml 225 kordust. Kokku tehti positiivsete ja negatiivsete proovidega viis malelauakonfiguratsioonis tööseeriat.

Kõigi 240 korduse puhul andsid kõik negatiivsed proovid negatiivse tulemuse ja ristsaastumise tase oli 0% (95% usaldusvahemik 0–1,5%).

Kliinilise toimivuse hindamine

Kliiniline reprodutseeritavus

cobas® CMV reprodutseeritavust hinnati EDTA-plasmas süsteemil **cobas® 6800**. Reprodutseeritavuse ja partiidevahelise varieeruvuse testimine viidi läbi 3 uuringukohas, kasutades 3 reaktiivpartiit. Iga reaktiivpartiit testisid uuringukohas kaks kasutajat 6 päeva jooksul (3 päeval kasutaja 1 ja 3 päeval kasutaja 2). Iga päev viidi läbi 2 katseseeriat; iga paneeli-liikme kohta analüüsiti igas katseseerias 3 kordust. Andmeid analüüsiti segamudeli abil, et hinnata kogu dispersiooni. Hinnangu tulemused võtavad kokku allolevad Tab. 21 kuni Tab. 23.

Tab. 21 allpool näitab analüüsi kliinilist reprodutseeritavust lineaarsusvahemiku punktides. Näidatud on erinevate tegurite suhteline panus leitud varieeruvusse.

Tab. 21 Üldise varieeruvuse (%TV), üldise täpsuse standardhälbe (SD) ja CMV DNA kontsentratsiooni lognormaalse CV ($\log_{10}$ IU/ml) protsent positiivse paneeli liikme järgi

Eeldatav CMV DNA konts. ($\log_{10}$ IU/ml)	Leitud keskmine ^a CMV DNA konts. ($\log_{10}$ IU/ml)	Testide arv ^b	Partii %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Uuringukoht %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Kasutaja/ päev %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Töötüskel %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Töötüskli sisene %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Kogutäpsus SD ^f	Kogutäpsus (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

Märkus. Tabelis on ainult tuvastatava viiruskoormusega tulemused.

^a Arvutatud protseduuri SAS MIXED kasutades.

^b Tuvastatava viiruskoormusega kehtivate testide arv.

^c %TV = protsentuaalne osakaal üldisest varieeruvusest (%).

^d Arvutatud protseduuri SAS MIXED varieeruvuse komponendi alusel.

^e CV% = variatsioonikordaja lognormaalne protsent = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^f Arvutatud protseduuri SAS MIXED kogu varieeruvuse alusel.

^g Arvutatud protseduuri SAS MIXED kogu varieeruvuse alusel.

DNA = desoksüribonukleiinhape; CMV = tsütomegaloviirus; konts. = kontsentratsioon; SD = standardhälve; sqrt = ruutjuur.

Tab. 22 allpool näitab iga positiivse paneeliliikme hinnangulist tuvastatavat viiruskoormuse erinevust. Tuvastatavat erinevust kordades saab kasutada patsiendi viiruskoormuse statistiliselt oluliste muutuste hindamiseks, kui seda mõõdetakse seeriaviisiliselt.

Tab. 22 Positiivse paneeliliikme poolt tuvastatav viiruskoormuse erinevus

Eeldatav CMV DNA knts. ($\log_{10}$ IU/ml)	Leitud keskmine CMV DNA knts. ($\log_{10}$ IU/ml)	Testide arv ^a	Üldise täpsuse standardhälve ($\log_{10}$ IU/ml)	Kahe mõõtmise erinevuse standardhälve ^b	95% CL ^c ($\pm \log_{10}$ IU/ml)	Leitud erinevus kordades ^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

Märkus. Tabelis on ainult tuvastatava viiruskoormusega tulemused. Analüüsi alumine kvantifitseerimispiir (LLOQ) on $3,45 \times 10^1$ IU/ml ja ülemine kvantifitseerimispiir (ULOQ) on $1,0 \times 10^7$ IU/ml.

^a Tuvastatava viiruskoormusega kehtivate testide arv.

^b Kahe mõõtmise erinevuse standardhälve = $\sqrt{2 \times (\text{üldise täpsuse standardhälve})^2}$.

^c 95% CL = usalduspiir = $1,96 \times$ kahe mõõtmise erinevuse standardhälve.

^d Leitud erinevus kordades = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{kogu standardhälve})^2})}$.

DNA = desoksüribonukleiinhape; CMV = tsütomegaloviirus; sqrt = ruutjuur.

Tab. 23 allpool kujutab negatiivse paneeliliikme reprodutseeritavuse tulemusi süsteemil cobas® 6800.

Tab. 23 Negatiivse paneeliliikme reprodutseeritavuse tulemused

Eeldatav CMV DNA kontsentratsioon	Kehtiva tulemuse andnud testide arv	Positiivseid tulemusi	Negatiivseid tulemusi	Negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus ^a	95% täpne CI ^b
Negatiivne	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Negatiivsete tulemuste protsentuaalne kokkulangevus = (negatiivsete tulemuste arv / negatiivse paneeliliikme puhul kehtiva tulemuse andnud testid kokku) $\times$ 100%.

^b Arvutatud Clopperi-Pearsoni täpse binoomse usaldusvahemiku meetodi abil.

DNA = desoksüribonukleiinhape; CMV = tsütomegaloviirus; CI = usaldusvahemik.

Kliinilise toimivuse hindamine: tahke organi transplantaadi (SOT) populatsioon

See uuring kavandati, et hinnata testide cobas® CMV ja COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test (nimetatakse TaqMan® CMV) kliinilist vastavust tahke organi transplantaadi populatsioonis. Testiti allesjäänud külmutatud EDTA-plasma proove, mis olid prospektiivselt kogutud neerutransplantaadi retsipientidelt, kes osalesid anti-CMV profülaktika režiimi 2a faasi topeletpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus. Analüüsi sihtpiirkonnad sekveneeriti proovide puhul, mille nihe oli kahe testi vahel $> 0,5 \log_{10}$ IU/ml, ning samuti representatiivse proovikomplekti puhul, millel mõõtmisel nihet ei leitud. Järjestused, mille puhul saadi keskmine nihe $> 0,9 \log_{10}$ IU/ml, määratleti kui „mõjukad“. Tuvastati ainult mõjukad järjestused, mis mõjutavad testide COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test sihtmärke.

Patsientide populatsiooni demograafilisi andmeid kirjeldab Tab. 24.

Tab. 24 SOT isikute demograafilised ja algtaseme andmed

Näitajad	Rühmad	Statistika
Isikute arv	Koguarv, N	107
Vanus (aastat)	Keskmine $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Vanus (aastat)	Mediaan	50
Vanus (aastat)	Vahemik	18–76
Sugu, n (%)	Mees	74 (69,2%)
Sugu, n (%)	Naine	33 (30,8%)
Rahvus, n (%)	Hispaanlane/ladinaameeriklane	10 (9,3%)
Rahvus, n (%)	Mitte-hispaanlane/mitte-ladinaameeriklane	91 (85,0%)
Rahvus, n (%)	Teadmata	6 (5,6%)
Rass, n (%)	Aasia	1 (0,9%)
Rass, n (%)	Must/afroameerika	16 (15,0%)
Rass, n (%)	Valge	88 (82,2%)
Rass, n (%)	Muu	2 (1,9%)
Immunosupressiooni indutseerimine, n (%)	Jah	26 (24,3%)
Immunosupressiooni indutseerimine, n (%)	Ei	81 (75,7%)
Uuringuharu, n (%)	Anti-CMV profülaktika režiim	53 (49,5%)
CMV seroloogiline olek, n (%)	Doonor positiivne, retsipient negatiivne	107 (100,0%)

Märkus. Tundmatu kategooria tähistab isikuid, kelle kohta vastav teave pole saadaval või esitatud.

CMV = tsütomegaloviirus, SD = standardhälve.

Kliiniline vastavus tahke organi transplantaadi (SOT) populatsioonis

Kokkulangevus algtasemel

Tab. 25 kuni Tab. 28 allpool kujutavad vastavusanalüüsi tulemusi testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel, kasutades lävesid: TND, $< 1,37\text{E}+02$ / $\geq 1,37\text{E}+02$ IU/ml, $< 5,00\text{E}+02$ / $\geq 5,00\text{E}+02$ IU/ml ja $< 1,8\text{E}+03$ / $\geq 1,8\text{E}+03$ IU/ml, vastavalt hinnatavatest proovidest, mis koguti ravi alustamise päeval või vahetult enne ravi alustamist.

Tab. 25 Testide **cobas®** CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve Target Not Detected (paarisproovid algtasemel anti-CMV ravi alustamisel) SOT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Target Not Detected	TaqMan® CMV Test Detected	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI) ^a
Target Not Detected	9	0	9	100,0% (66,4%, 100,0%)
Detected	2	60	62	96,8% (88,8%, 99,6%)
Kokku	11	60	71	-
Tulba kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	81,8% (48,2%, 97,7%)	100,0% (94,0%, 100,0%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	97,2% (90,2%, 99,7%)	-	-	-
p-väärtus ^b	0,5000	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab algtasemel kliinilise vastavusanalüüsi jaoks hinnata.

^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

^b Arvutati McNemari testi kasutades

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml.

Tab. 26 Testide **cobas®** CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 1,37E+02 IU/ml (paarisproovid algtasemel anti-CMV ravi alustamisel) SOT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI) ^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%)
Kokku	29	42	71	-
Tulba kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	82,8% (64,2%, 94,2%)	97,6% (87,4%, 99,9%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	91,5% (82,5%, 96,8%)	-	-	-
p-väärtus ^b	0,2188	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab algtasemel kliinilise vastavusanalüüsi jaoks hinnata.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 1,37E+02 IU/ml, kategoriseeriti kui < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log₁₀ IU/ml).

* Lahknevate proovidega 5 isikul leiti 2 isikul mõjukas järjestuste mittevastavus.

^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

^b Arvutati McNemari testi kasutades

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml.

Tab. 27 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 5,00E+02 IU/ml (paarisproovid algtasemel anti-CMV ravi alustamisel) SOT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,00E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI) ^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%)
Kokku	40	31	71	-
Tulba kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	82,5% (67,2%, 92,7%)	93,5% (78,6%, 99,2%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	87,3% (77,3%, 94,0%)	-	-	-
p-väärtus ^b	0,1797	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab algtasemel kliinilise vastavusanalüüsi jaoks hinnata.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 5,00E+02 IU/ml, kategoriseeriti kui < 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log₁₀ IU/ml).

* Lahknevate proovidega 7 isikul leiti 3 isikul mõjukas järjestuste mittevastavus.

^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

^b Arvutati McNemari testi kasutades

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml.

Tab. 28 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 1,8E+03 IU/ml (paarisproovid algtasemel anti-CMV ravi alustamisel) SOT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI) ^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%)
Kokku	52	19	71	-
Tulba kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	92,3% (81,5%, 97,9%)	100,0% (82,4%, 100,0%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI) ^a	94,4% (86,2%, 98,4%)	-	-	-
p-väärtus ^b	0,1250	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab algtasemel kliinilise vastavusanalüüsi jaoks hinnata.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 1,8E+03 IU/ml, kategoriseeriti kui < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml).

* Lahknevate proovidega 4 isikul leiti 1 isikul mõjukas järjestuste mittevastavus.

^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

^b Arvutati McNemari testi kasutades

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml.

Lahenemise analüüs päeva kohta

Tab. 29 esitab CMV episoodide lahenemise vastavusanalüüsi SOT-isikutel 14., 21., 28., 35. ja 49. päeval pärast anti-CMV ravi alustamist.

Tab. 29 CMV episoodide lahenemise vastavusanalüüs isikutel, kes alustasid anti-CMV ravi SOT-populatsioonis

Ajapunkt pärast anti-CMV ravi alustamist	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemine ^a	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemist ei ole	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
14. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	0	0	0	NC
14. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	0	40	40	100,0% (91,2%, 100,0%)
14. päev	Kokku	0	40	40	
14. päev	Tulba kokkulangevus (95% täpne CI)	NC	100,0% (91,2%, 100,0%)	-	-
14. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	100,0% (91,2%, 100,0%)	-	-	-
14. päev	p-väärtus ^b	NC	-	-	-
21. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	0	0	0	NC
21. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	1	50	51	98,0% (89,6%, 100,0%)
21. päev	Kokku	1	50	51	
21. päev	Tulba kokkulangevus (95% täpne CI)	0,0% (0,0%, 97,5%)	100,0% (92,9%, 100,0%)	-	-
21. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	98,0% (89,6%, 100,0%)	-	-	-
21. päev	p-väärtus ^b	NC	-	-	-
28. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	6	0	6	100,0% (54,1%, 100,0%)
28. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	4	46	50	92,0% (80,8%, 97,8%)
28. päev	Kokku	10	46	56	-
28. päev	Tulba kokkulangevus (95% täpne CI)	60,0% (26,2%, 87,8%)	100,0% (92,3%, 100,0%)	-	-
28. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	92,9% (82,7%, 98,0%)	-	-	-
28. päev	p-väärtus ^b	0,1250	-	-	-
35. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	16	1	17	94,1% (71,3%, 99,9%)
35. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	8	31	39	79,5% (63,5%, 90,7%)
35. päev	Kokku	24	32	56	-
35. päev	Tulba kokkulangevus (95% täpne CI)	66,7% (44,7%, 84,4%)	96,9% (83,8%, 99,9%)	-	-

Ajapunkt pärast anti-CMV ravi alustamist	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemine ^a	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemist ei ole	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
35. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	83,9% (71,7%, 92,4%)	-	-	-
35. päev	p-väärtus ^b	0,0391	-	-	-
49. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	38	0	38	100,0% (90,7%, 100,0%)
49. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	7	12	19	63,2% (38,4%, 83,7%)
49. päev	Kokku	45	12	57	-
49. päev	Tulba kokkulangevus (95% täpne CI)	84,4% (70,5%, 93,5%)	100,0% (73,5%, 100,0%)	-	-
49. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	87,7% (76,3%, 94,9%)	-	-	-
49. päev	p-väärtus ^b	0,0156	-	-	-

14. päeva tabelisse kantud isikutest leiti 2 isikul mõjukas järjestuse mittevastavus.

21. päeva tabelisse kantud isikutest leiti 2 isikul mõjukas järjestuse mittevastavus.

28. päeva tabelisse kantud isikutest leiti 3 isikul mõjukas järjestuse mittevastavus.

35. päeva tabelisse kantud isikutest leiti 3 isikul mõjukas järjestuse mittevastavus.

49. päeva tabelisse kantud isikutest leiti 4 isikul mõjukas järjestuse mittevastavus.

^a CMV episoodi lahenemine määrati 2 järjestikuse prooviga (eelistatavalt võeti proovid ühenädalase vahega), mida testiti alla testi TaqMan® CMV LLoQ (137 IU/ml), mis on kooskõlas kehtivate juhiste soovitusetega; st 2 järjestikust negatiivset proovi on soovitatud ägedate CMV episoodide raviks viiruskoormuse lõpp-punktina.

^b Arvutati McNemari testi kasutades

CI = usaldusvahemik; NC = ei ole arvutatav; SOT = tahke organi transplantaat.

Kasutades vireemiliste episoodide lahenemise määramisel 14., 21., 28., 35. ja 49. päeval (pärast anti-CMV ravi alustamist), oli testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vaheline OPA vahemik 83,9% kuni 100% (Tab. 30).

Tab. 30 Üldine protsentuaalne kokkulangevus lahenemise oleku järgi (lahenemist ei ole / lahenemine) isikutel, kes alustasid anti-CMV ravi SOT-populatsioonis

Ajapunkt	Kokkulangevus Lahenemist ei ole	Kokkulangevus Lahenemine	Üldine protsentuaalne kokkulangevus	95% täpne CI Üldine protsentuaalne kokkulangevus
14. päev	100,0% (40/40)	NC	100,0% (40/40)	(91,2%, 100,0%)
21. päev	100,0% (50/50)	0,0% (0/1)	98,0% (50/51)	(89,6%, 100,0%)
28. päev	100,0% (46/46)	60,0% (6/10)	92,9% (52/56)	(82,7%, 98,0%)
35. päev	96,9% (31/32)	66,7% (16/24)	83,9% (47/56)	(71,7%, 92,4%)
49. päev	100,0% (12/12)	84,4% (38/45)	87,7% (50/57)	(76,3%, 94,9%)

Märkus. CMV episoodi lahenemine määrati 2 järjestikuse prooviga (eelistatavalt võeti proovid ühenädalase vahega), mida testiti alla testi TaqMan® CMV LLoQ (137 IU/ml), mis on kooskõlas kehtivate juhiste soovitustega; st 2 järjestikust negatiivset proovi on soovitatud ägedate CMV episoodide raviks viiruskoormuse lõpp-punktina.

2 proovi 40 proovist 14. päeval pärinesid isikutelt, kellel leiti olevat mõjukas järjestuse mittevastavus.

2 proovi 51 proovist 21. päeval pärinesid isikutelt, kellel leiti olevat mõjukas järjestuse mittevastavus.

3 proovi 56 proovist 28. päeval pärinesid isikutelt, kellel leiti olevat mõjukas järjestuse mittevastavus.

3 proovi 56 proovist 35. päeval pärinesid isikutelt, kellel leiti olevat mõjukas järjestuse mittevastavus.

4 proovi 57 proovist 49. päeval pärinesid isikutelt, kellel leiti olevat mõjukas järjestuse mittevastavus.

CMV = tsütomegaloviirus; LLoQ = alumine kvantifitseerimispiir; NC = ei ole arvutatav; SOT = tahke organi transplantaat.

Üldised kokkulangevused erinevate viiruskoormuse tasemete vahel

Tab. 31 allpool kujutab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste vastavust kõigi 1 898 paarisproovi puhul, mida saab hinnata kliinilise vastavusuuringu SOT-populatsioonis.

Tab. 31 SOT-populatsiooni vastavusanalüüside kokkuvõte (kõik paarisproovid)

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

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati kliiniliseks kokkulangevuse analüüsiks kõik 1 898 hinnatavat paarisproovi. Alumine kvantifitseerimispiir (LLOQ) on 3,45E+01 IU/ml testi cobas® CMV puhul ja 1,37E+02 IU/ml testi TaqMan® CMV puhul.
 $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a Need lahknevad proovid sekveneeriti ja 2 proovil 3-st leiti, et need sisaldavad olulise mõjuga mutatsiooni.

^b See lahknev proov sekveneeriti ja leiti, et see sisaldab olulise mõjuga mutatsiooni.

^c 12 erinevast proovist 8 saadi 5 isikult ja kõik 8 proovi sekveneeriti ja leiti, et need sisaldavad olulise mõjuga mutatsiooni.

^d Need 5 lahknevat proovi saadi 3 isikult; need sekveneeriti ja leiti, et kõik 5 sisaldasid olulise mõjuga mutatsiooni.

^e 8 erinevast proovist 7 saadi 3 isikult ja kõik 7 proovi sekveneeriti ja leiti, et need sisaldavad olulise mõjuga mutatsiooni.

^f Need 3 lahknevat proovi saadi 2 isikult; need sekveneeriti ja leiti, et kõik 3 sisaldasid olulise mõjuga mutatsiooni.

Tab. 32 allpool esitab kokkuvõtte viiruskoormuse tulemuste vastavusest erinevate lävedega (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml ja 1 800 IU/ml) kõigi SOT-populatsiooni paarisproovide puhul.

Tab. 32 Viiruskoormuse tulemuste vastavuse kokkuvõtte SOT-populatsiooni kõigi paarisproovide erinevate lävede järgi

Kõik paarisproovid cobas® CMV	Protsentuaalne kokkulangevus < lävend 95% CI (n/N)	Protsentuaalne kokkulangevus ≥ lävend 95% CI (n/N)	Üldine protsentuaalne kokkulangevus 95% CI (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)
1800 IU/ml (3,3 log₁₀ IU/ml***)	96,5% 95,5%, 97,3% (1 693/1 755)	99,3% 96,2%, 100,0% (142/143)	96,7% 95,8%, 97,4% (1 835/1 898)

Märkus. Sellesse tabelisse hõlmati kliiniliseks kokkulangevuse analüüsiks ainult hinnatavad paarisproovid. Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected, kategoriseeriti kui alla lävendväärtuse (ühikus IU/ml) jäänud proovid.

* Log₁₀ 2,137 ümardatuna 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ 2,699 ümardatuna 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ 3,255 ümardatuna 3,3 log₁₀ IU/ml.

95% usaldusvahemik (CI), mis on arvutatud otsese meetodiga, eeldades proovide vahelist sõltumatust.

Tab. 33 allpool kujutab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste kokkulangevus kõigi 272 paarisproovi puhul, mida hinnati 14., 21., 28., 35. või 49. päeval pärast anti-CMV ravi alustamist SOT-populatsioonis.

Tab. 33 SOT-populatsiooni vastavusanalüüside kokkuvõte (paarisproovid huvipakkuvates ajapunktides pärast anti-CMV ravi alustamist)

Kõik huvipakkuvad ajapunktid cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 2,137 kuni < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 2,699 kuni < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 3,255 kuni < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) Kokku
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 kuni < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 kuni < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 kuni < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Kokku	60	78	47	37	38	12	272

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab hinnata kliinilise vastavuse analüüsi jaoks huvipakkuvates ajapunktides (14. päev, 21. päev, 28. päev, 35. päev või 49. päev pärast anti-CMV ravi alustamist). Alumine kvantifitseerimispiir (LLoQ) on 3,45E+01 IU/ml testi cobas® CMV puhul ja 1,37E+02 IU/ml testi TaqMan® CMV puhul.

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

^a Need 4 proovi sekveneeriti ja leiti, et 4 erinevast proovist kaks sisaldavat olulise mõjuga mutatsiooni.

^b Need 2 lahknevat proovi sekveneeriti ja leiti, et mõlemad sisaldavad olulise mõjuga mutatsiooni.

^c Lahknev proov sekveneeriti ja leiti, et see sisaldab olulise mõjuga mutatsiooni.

Tab. 34 allpool esitab kokkuvõtte viiruskoormuse tulemuste vastavusest erinevate lävedega (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml ja 1 800 IU/ml) kõigi SOT-populatsiooni paarisproovide puhul, mida hinnati päeval 14, päeval 21, päeval 28, päeval 35 või päeval 49 pärast anti-CMV ravi alustamist SOT-populatsioonis.

Tab. 34 Viiruskoormuse tulemuste vastavuse kokkuvõtte paarisproovide erinevate lävede järgi 14., 21., 28., 35. või 49. päeval pärast anti-CMV ravi alustamist SOT-populatsioonis

Kõik huvipakkuvad ajapunktid cobas® CMV puhul	Protsentuaalne kokkulangevus < lävend 95% CI (n/N)	Protsentuaalne kokkulangevus ≥ lävend 95% CI (n/N)	Üldine protsentuaalne kokkulangevus 95% CI (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)
1800 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)

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult paarisproovid, mida saab hinnata kliinilise vastavuse analüüsi jaoks 14. päeval, 21. päeval, 28. päeval, 35. päeval või 49. päeval pärast anti-CMV ravi alustamist.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected, kategoriseeriti kui alla lävendväärtuse (ühikus IU/ml) jäänud proovid.

* Log₁₀ 2,137 ümardatuna 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ 2,699 ümardatuna 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ 3,255 ümardatuna 3,3 log₁₀ IU/ml.

95% usaldusvahemik (CI), mis on arvutatud otsese meetodiga, eeldades proovide vahelist sõltumatust.

Meetodite võrdlus tahke organi transplantaadi populatsioonis

Viidi läbi meetodite võrdlusuuring, et hinnata testi **cobas**® CMV toimivust võrreldes teise FDA heakskiidetud CMV viiruskoormuse testiga TaqMan® CMV. Uuringus kasutati 543 paarisproovi, sh 381 CMV-positiivset proovi ülalmainitud anti-CMV profülaktikarežiimi 2a faasi topeltpimedast randomiseeritud platseebokontrolliga uuringust, millele lisati 64 transplantaadi saanud patsientide allesolevat proovi ja 98 kunstlikku proovi, mille saamiseks lisati kultiveeritud CMV (Merlini tüvi) CMV-negatiivse EDTA-plasmasse.

Tab. 35 ja Joonis 6 kuni Joonis 8 kujutavad viiruskoormuse Demingi regressiooni ($\log_{10}$ IU/ml) testide **cobas**® CMV ja TaqMan® CMV tulemusi kõigi uuringukohtade kohta, mis on kombineeritud tahke organi transplantaadi populatsiooni jaoks.

Tab. 35 Demingi regressiooni parameetri hinnangud viiruskoormuste vahel ($\log_{10}$ IU/ml) SOT-populatsioonis (**cobas**® CMV vs. TaqMan® CMV)

Proovid	Paarisproovide arv	Parameeter	Parameetri hinnang	Standardviga	95% CI ^a 95% CI ^b	r
Kliinilised ja lisandiga	543	Lõikaja	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Kliinilised ja lisandiga	543	Kalle	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Kliinilised	445	Lõikaja	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Kliinilised	445	Kalle	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Lisandiga	98	Lõikaja	0,012 P/K	0,063	(-0,114, 0,138) P/K	0,99
Lisandiga	98	Kalle	0,985 P/K	0,013	(0,960, 1,010) P/K	0,99

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult. Tabel sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku 1,37E+02 IU/ml kuni 9,1E+06 IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik.

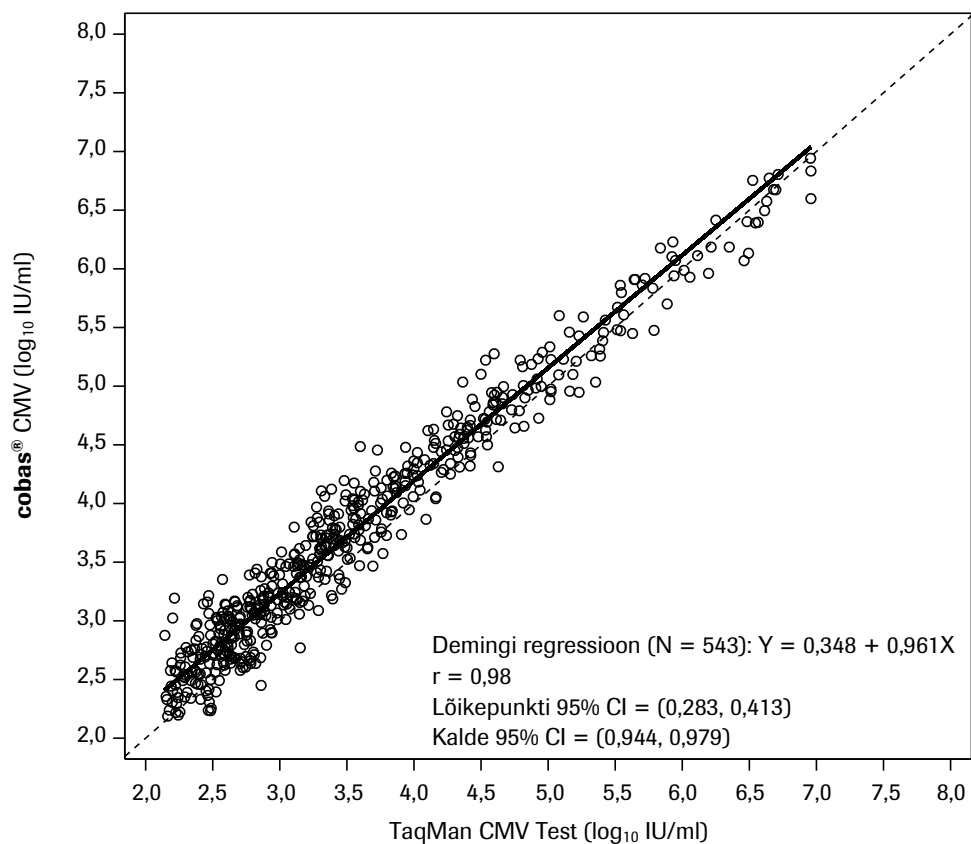
^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

^b Kohandatud korrelatsioon samade isikute proovide vahel bootstrap-meetodi abil 500 iteratsiooniga.

* Tähistab parameetri hinnangute bootstrap-jaotuse 50. protsentiili.

CI = usaldusvahemik; P/K = pole kohaldatav; r = korrelatsioonikoeffitsient.

Joonis 6 Viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik SOT-populatsioonis (cobas® CMV vs. TaqMan® CMV; kliinilised ja lisandiga proovid)



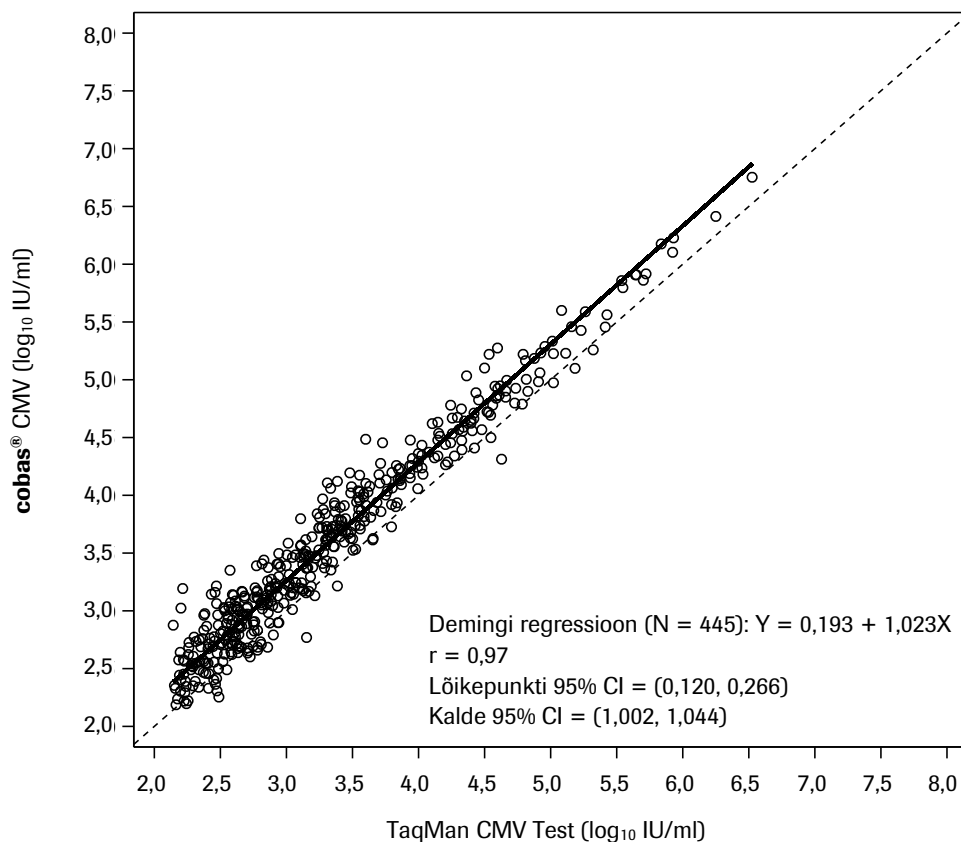
Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult.

Joonis sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku $1,37E+02$ IU/ml kuni $9,1E+06$ IU/ml, mis on mõlema testi kattuv linearsusvahemik.

CI = usaldusvahemik;

r = korrelatsioonikoefitsient.

Joonis 7 Viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik SOT-populatsioonis (cobas® CMV vs. TaqMan® CMV; kliinilised proovid)



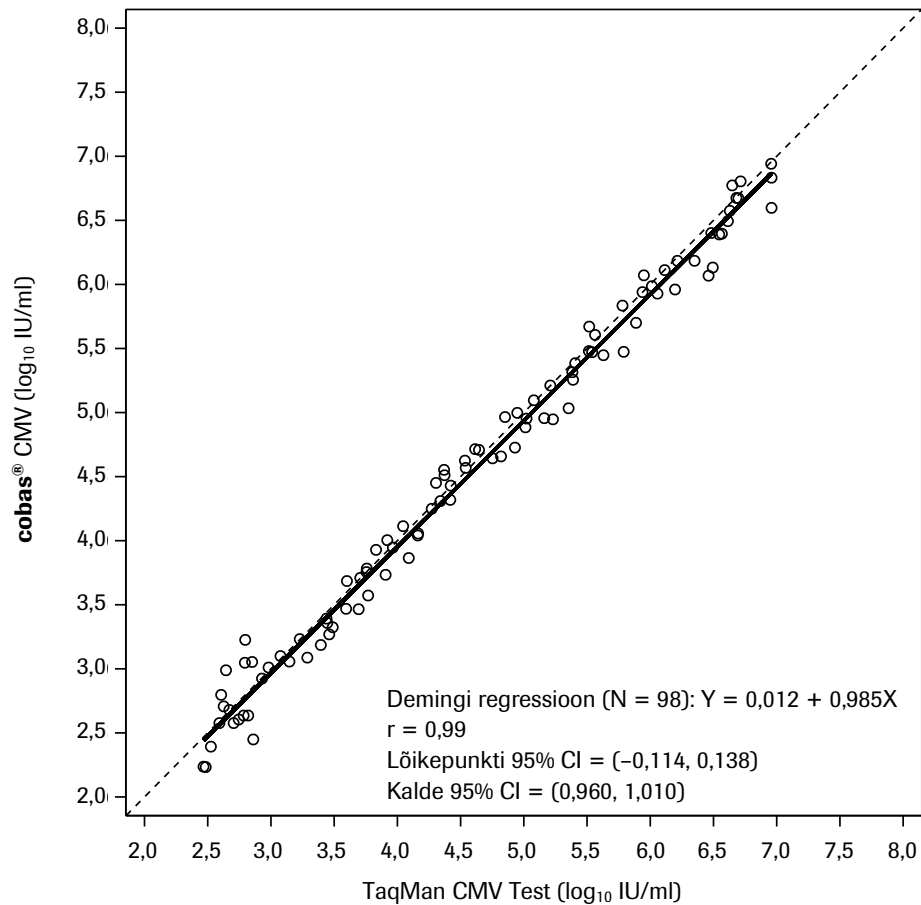
Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult.

Joonis sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku $1,37E+02$ IU/ml kuni $9,1E+06$ IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik.

CI = usaldusvahemik;

r = korrelatsioonikoeffitsient.

Joonis 8 Viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik SOT-populatsioonis (cobas® CMV vs. TaqMan® CMV; lisandiga proovid)



Märkus. CI = usaldusvahemik;
 r = korrelatsioonikoeffitsient.

Valitud viiruskoormuse tasemete hälve

Tab. 36 allpool esitab hälbed testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel viiel valitud viiruskoormuse tasemel vahemikus $2,14 \log_{10}$ IU/ml kuni $7,00 \log_{10}$ IU/ml koos nendega seotud transformeerimata ekvivalentidega.

Tab. 36 Hälve testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel ($\log_{10}$ IU/ml) viiel valitud viiruskoormuse tasemel (kliinilised ja lisandiga proovid)

Proovid	Viiruskoormuse tase (testi TaqMan® CMV kohaselt)	Süsteemaatiline erinevus ^a
Kliinilised ja lisandiga	$2,137 \log_{10}$ IU/ml ($1,37\text{E}+02$ IU/ml)	$0,265 \log_{10}$ IU/ml ($1,15\text{E}+02$ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	$2,699 \log_{10}$ IU/ml ($5,00\text{E}+02$ IU/ml)	$0,243 \log_{10}$ IU/ml ($3,74\text{E}+02$ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	$3,255 \log_{10}$ IU/ml ($1,80\text{E}+03$ IU/ml)	$0,221 \log_{10}$ IU/ml ($1,19\text{E}+03$ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	$4,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+04$ IU/ml)	$0,192 \log_{10}$ IU/ml ($5,56\text{E}+03$ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	$7,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+07$ IU/ml)	$0,075 \log_{10}$ IU/ml ($1,89\text{E}+06$ IU/ml)
Kliinilised	$2,137 \log_{10}$ IU/ml ($1,37\text{E}+02$ IU/ml)	$0,242 \log_{10}$ IU/ml ($1,02\text{E}+02$ IU/ml)
Kliinilised	$2,699 \log_{10}$ IU/ml ($5,00\text{E}+02$ IU/ml)	$0,255 \log_{10}$ IU/ml ($4,00\text{E}+02$ IU/ml)
Kliinilised	$3,255 \log_{10}$ IU/ml ($1,80\text{E}+03$ IU/ml)	$0,268 \log_{10}$ IU/ml ($1,53\text{E}+03$ IU/ml)
Kliinilised	$4,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+04$ IU/ml)	$0,285 \log_{10}$ IU/ml ($9,28\text{E}+03$ IU/ml)
Kliinilised	$7,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+07$ IU/ml)	$0,354 \log_{10}$ IU/ml ($1,26\text{E}+07$ IU/ml)
Lisandiga	$2,137 \log_{10}$ IU/ml ($1,37\text{E}+02$ IU/ml)	$-0,020 \log_{10}$ IU/ml ($-6,19\text{E}+00$ IU/ml)
Lisandiga	$2,699 \log_{10}$ IU/ml ($5,00\text{E}+02$ IU/ml)	$-0,028 \log_{10}$ IU/ml ($-3,17\text{E}+01$ IU/ml)
Lisandiga	$3,255 \log_{10}$ IU/ml ($1,80\text{E}+03$ IU/ml)	$-0,037 \log_{10}$ IU/ml ($-1,46\text{E}+02$ IU/ml)
Lisandiga	$4,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+04$ IU/ml)	$-0,048 \log_{10}$ IU/ml ($-1,05\text{E}+03$ IU/ml)
Lisandiga	$7,000 \log_{10}$ IU/ml ($1,00\text{E}+07$ IU/ml)	$-0,093 \log_{10}$ IU/ml ($-1,93\text{E}+06$ IU/ml)

^a Erinevus ühikutes IU/ml, mis arvutati kui $10(\text{cobas}^{\circ} \text{ CMV hinnanguline } \log_{10} \text{ IU/ml}) - 10(\text{TaqMan}^{\circ} \text{ CMV viiruskoormuse tase } \log_{10} \text{ IU/ml})$.

Keskmine paarikaupa erinevus

Tab. 37 allpool kujutab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV keskmist paaride erinevust tüüpiliste lävede ja seotud 95% CI vahel, mis on arvutatud paaris-t-testi abil.²⁸

Tab. 37 cobas® CMV miinus testi TaqMan® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) tüüpiliste otsustusintervallide (IU/ml) paaris viiruse koormuse erinevuste keskmine SOT-populatsioonis

Proovid	Representatiivsed otsustamisintervallid ^a (IU/ml)	N	Keskmine paarikaupa erinevus ($\log_{10}$ IU/ml)	Keskmise paarikaupa erinevuse SE ($\log_{10}$ IU/ml)	95% CI ($\log_{10}$ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Kliinilised ja lisandiga	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Kliinilised ja lisandiga	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Kliinilised ja lisandiga	$\geq 1,0E+05$	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Kliinilised ja lisandiga	Üldine	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Kliinilised	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Kliinilised	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Kliinilised	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Kliinilised	$\geq 1,0E+05$	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Kliinilised	Üldine	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Lisandiga	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Lisandiga	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Lisandiga	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Lisandiga	$\geq 1,0E+05$	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Lisandiga	Üldine	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsides välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult. Tabel sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku 1,37E+02 IU/ml kuni 9,1E+06 IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik. Mõlema testi lineaarsusvahemikus olevad paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel tüüpilisteks otsustusintervallideks.

^a Ekvivalentseid representatiivseid otsustusintervallid (IU/ml) 1,37E+02 kuni < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 kuni < 3,301 ($\log_{10}$ IU/ml), 2,0E+03 kuni < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 kuni < 4,301 ($\log_{10}$ IU/ml), 2,0E+04 kuni < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 kuni < 5,000 ($\log_{10}$ IU/ml) ja $\geq 1,0E+05$ (IU/ml) = $\geq 5,000$ ($\log_{10}$ IU/ml).

N = paarisproovide arv; SE = standardviga; CI = usaldusvahemik.

Lubatud koguerinevus (ATD)

Tab. 38 ja Joonis 9 kuni Joonis 11 allpool kujutavad ATD tulemusi, mis saadi kasutades testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV individuaalseid paarikaupa erinevusi vs. nende keskmist tüüpilistel lävedel ning arvutati paaristulemuste protsent ATD tsoonis.

Tab. 38 Proovide protsent SOT-populatsioonis, mis jäävad lubatud koguerinevuste (ATD) tsoonide intervallidesse (IU/ml) (cobas® CMV vs. TaqMan® CMV)

Proovid	Intervalli kategooria	Intervalli vahemik ^a (IU/ml)	Paaris proovide protsent ATD tsoonis % (n/N)
Kliinilised ja lisandiga	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	95,6% (239/250)
Kliinilised ja lisandiga	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	89,6% (103/115)
Kliinilised ja lisandiga	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,10E+06	95,5% (170/178)
Kliinilised ja lisandiga	Üldine	-	94,3% (512/543)
Kliinilised	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	95,2% (216/227)
Kliinilised	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	88,2% (90/102)
Kliinilised	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,10E+06	93,1% (108/116)
Kliinilised	Üldine	-	93,0% (414/445)
Lisandiga	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	100,0% (23/23)
Lisandiga	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	100,0% (13/13)
Lisandiga	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,10E+06	100,0% (62/62)
Lisandiga	Üldine	-	100,0% (98/98)

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsides välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult. Tabel sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku 1,37E+02 IU/ml kuni 9,1E+06 IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik. Paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel viiruskoormuse intervallidesse.

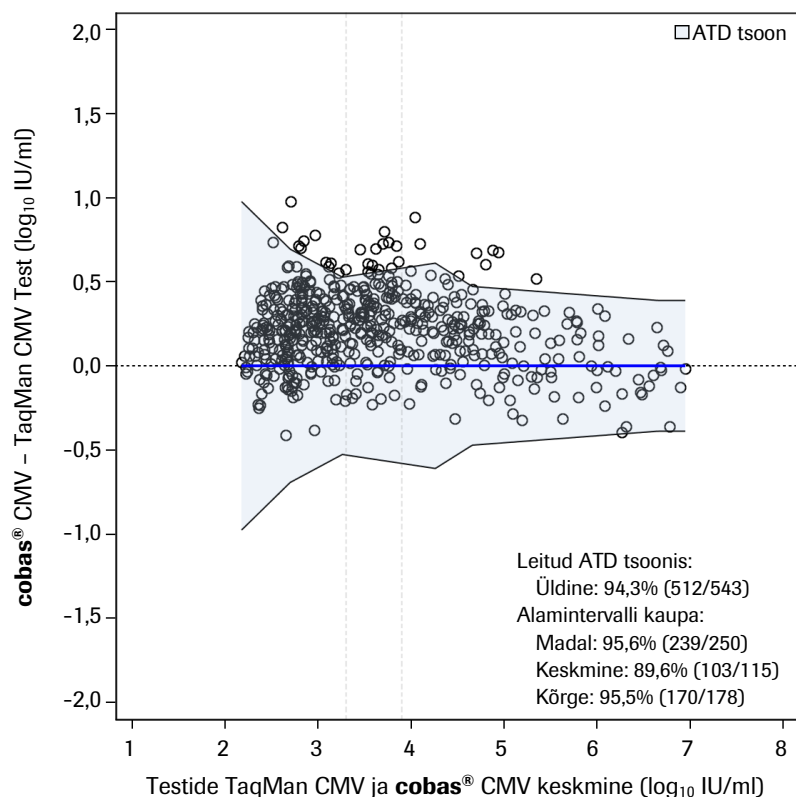
ATD tsoon = lubatud koguerinevuse tsoon.

^a Ekvivalente meditsiiniliselt oluliste intervallidega (IU/ml) 1,37E+02 kuni < 2,0E+03, 2,0E+03 kuni < 8,0E+03 ja 8,0E+03 kuni 9,1E+06 log₁₀ IU/ml puhul on vastavalt 2,137 kuni < 3,301, 3,301 kuni < 3,903 ja 3,903 kuni 6,959.

N = paarisproovide koguarv vastava intervalli puhul.

n = ATD tsooni kaasatud paarisproovide arv vastava intervalli puhul.

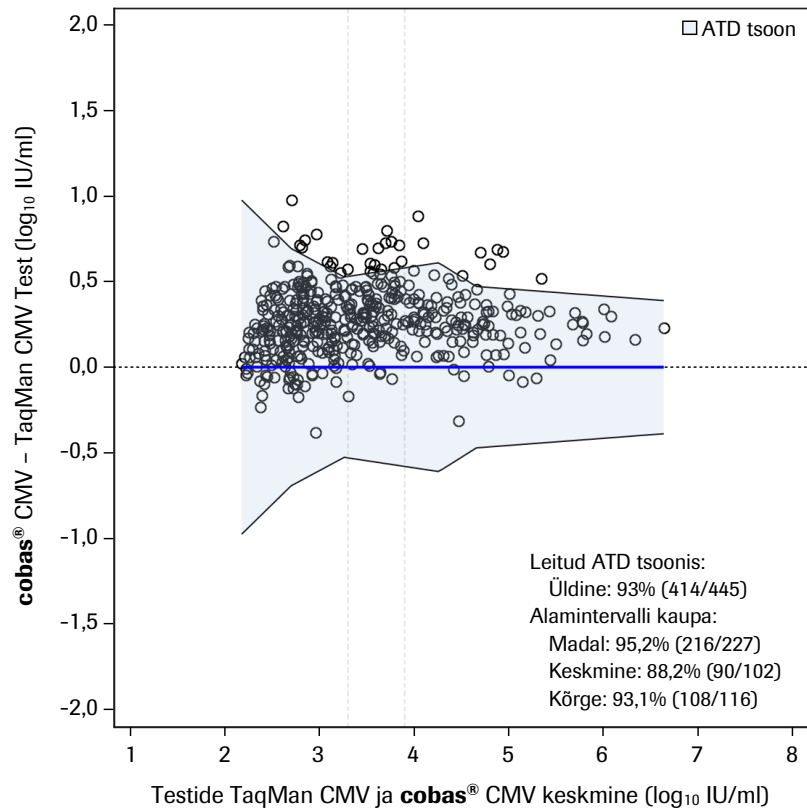
Joonis 9 Lubatud koguerinevuste (ATD) graafik üksikute viiruskoormuse erinevuste ja nende keskmise ($\log_{10}$ IU/ml) vahel SOT-populatsioonis (cobas® CMV vs. TaqMan® CMV; kliinilised ja lisandiga proovid)



ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult. Joonis sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku $1,37E+02$ IU/ml kuni $9,1E+06$ IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik. Paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel viiruskoormuse intervallidesse.

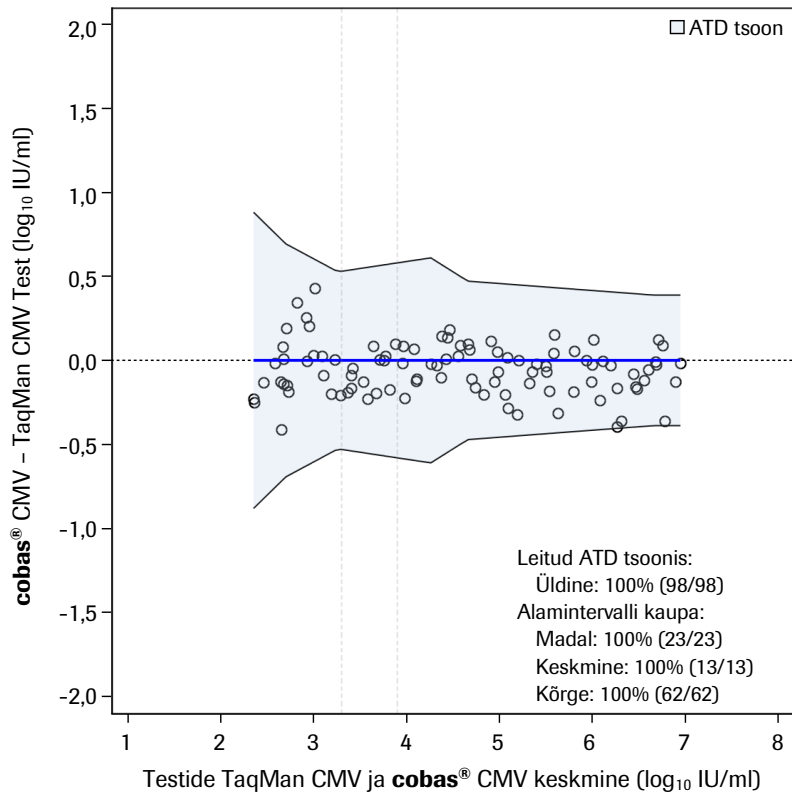
Joonis 10 Lubatud koguerinevuste (ATD) graafik üksikute viiruskoormuse erinevuste ja nende keskmise ($\log_{10}$ IU/ml) vahel SOT-populatsioonis (**cobas**® CMV vs. TaqMan® CMV; kliinilised proovid)



ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja kakskümmend kuus proovi üheksalt isikult. Joonis sisaldab ainult paarisproove paaristulemustega, millest kõik jäid vahemikku $1,37 \times 10^2$ IU/ml kuni $9,1 \times 10^6$ IU/ml, mis on mõlema testi kattuv lineaarsusvahemik. Paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel viiruskoormuse intervallidesse.

Joonis 11 Lubatud koguerinevuste (ATD) graafik üksikute viiruskoormuse erinevuste ja nende keskmise ($\log_{10}$ IU/ml) vahel SOT-populatsioonis (**cobas**® CMV vs. TaqMan® CMV; lisandiga proovid)



ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Negatiivsete proovide kokkulangevus

Iga analüüsiga testiti 30 CMV IgG-negatiivset proovi ja tulemusi kujutab Tab. 39.

Tab. 39 CMV IgG-negatiivsete proovide tulemused (**cobas**® CMV vs. TaqMan® CMV)

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

Märkus. Alumine kvantifitseerimispiir (LLoQ) on 1,37E+02 IU/ml testi TaqMan® CMV puhul.

CMV = tsütomegaloviirus; IgG = immuunoglobuliin G.

Kliinilise jõudluse hindamine: hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi (HSCT) populatsioon

Uuringu eesmärk oli hinnata testide **cobas**® CMV ja COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test vastavust hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi (HSCT) populatsioonis. Testiti 2. faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselise brintsidofoviiri CMV profülaktika kliinilises uuringus²¹ alles jäänud proove.

Kõik testitud hinnatavad proovid koguti aja jooksul 258 uuringus osalejalt. Analüüsi sihtpiirkonnad sekveneeriti proovide puhul, mille nihe oli kahe testi vahel $> 0,5 \log_{10}$ IU/ml, ning samuti representatiivse proovikomplekti puhul, millel mõõtmisel nihet ei leitud. Järjestused, mille puhul saadi keskmine nihe $> 0,9 \log_{10}$ IU/ml, määratleti kui „mõjukad“. Tuvastati ainult mõjukad järjestused, mis mõjutavad testide COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test sihtmärke.

Tab. 40 allpool esitab 258 uuringus osaleja demograafilised andmed ja algtaseme kliinilised omadused.

Tab. 40 HSCT-isikute demograafilised ja algtaseme andmed

Näitaja	Rühmad	Statistika
Isikute koguarv	Koguarv, N	258
Vanus (aastat)	Keskmine $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Vanus (aastat)	Mediaan	51
Vanus (aastat)	Vahemik	21–71
Sugu, n (%)	Mees	144 (55,8%)
Sugu, n (%)	Naine	114 (44,2%)
Rahvus, n (%)	Hispaanlane/ladinaameeriklane	24 (9,3%)
Rahvus, n (%)	Mitte-hispaanlane/mitte-ladinaameeriklane	230 (89,1%)
Rahvus, n (%)	Teadmata	4 (1,6%)
Rass, n (%)	Aasia	15 (5,8%)
Rass, n (%)	Must/afroameerika	10 (3,9%)
Rass, n (%)	Valge	228 (88,4%)
Rass, n (%)	Muu	5 (1,9%)
Uuringuharu, n (%)	Anti-CMV profülaktika režiim	164 (63,6%)
Uuringuharu, n (%)	Platseebo	61 (23,6%)
Uuringuharu, n (%)	Skriiningu ebaõnnestumine	33 (12,8%)

Märkus. Isik, kelle teave ei olnud kättesaadav või millest ei teatatud, liigitati vastava tunnuse puhul „teadmata“. Uuringurühma CMV-vastase profülaktika režiimi kategooriasse kaasati järgmised rühmad: CMX001 ravirühm 1, CMX001 ravirühm 2, CMX001 ravirühm 3 ja CMX001 ravirühm 4.

CMV = tsütomegaloviirus; SD = standardhälve.

Kliiniline vastavus HSCT-populatsioonis

Kokkulangevus algtasemel viiruskoormuse lävede alusel

Tab. 41 näitab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahelist kokkulangevust, kasutades läve Target Not Detected uuringus osalejatel, kes alustasid anti-CMV ravi.

Tab. 41 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve Target Not Detected HSCT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Target Not Detected	TaqMan® CMV Test Detected	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0% (71,5%, 100,0%)
Detected	8*	48	56	85,7% (73,8%, 93,6%)
Kokku	19	48	67	-
Veeru vastavus (95% täpne CI)	57,9% (33,5%, 79,7%)	100,0% (92,6%, 100,0%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	88,1% (77,8%, 94,7%)	-	-	-
p-väärtus ^a	0,0078	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult anti-CMV ravi alustanud isikute kliinilise vastavusanalüüsi jaoks algtasemel hinnatavad paarisproovid.

* Üks kaheksast erinevast proovist pärines mõjuka järjestuse mittevastavusega isikutelt.

^a Arvutati McNemari testi kasutades.

CI = usaldusvahemik.

Tab. 42 näitab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahelist kokkulangevust, kasutades 1,37E+02 IU/ml läve anti-CMV ravi alustanud uuringus osalejatel.

Tab. 42 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 1,37E+02 IU/ml HSCT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/ml ($< 2,137 \log_{10}$ IU/ml)	TaqMan® CMV Test $\geq 1,37E+02$ IU/ml ($\geq 2,137 \log_{10}$ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
< 1,37E+02 IU/ml ($< 2,137 \log_{10}$ IU/ml)	36	1	37	97,3% (85,8%, 99,9%)
$\geq 1,37E+02$ IU/ml ($\geq 2,137 \log_{10}$ IU/ml)	1	29	30	96,7% (82,8%, 99,9%)
Kokku	37	30	67	-
Veeru vastavus (95% täpne CI)	97,3% (85,8%, 99,9%)	96,7% (82,8%, 99,9%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	97,0% (89,6%, 99,6%)	-	-	-
p-väärtus ^a	1,0000	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult anti-CMV ravi alustanud isikute kliinilise vastavusanalüüsi jaoks algtasemel hinnatavad paarisproovid.

Proovid, mis olid tulemusena Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 1,37E+02 IU/ml, kategoriseeriti kui < 1,37E+02 IU/ml ($< 2,137 \log_{10}$ IU/ml).

Kumbki kahest erinevast proovist ei pärinenud mõjuka järjestuse mittevastavusega isikutelt.

^a Arvutati McNemari testi kasutades.

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

CI = usaldusvahemik.

Tab. 43 näitab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahelist kokkulangevust, kasutades 5,0E+02 IU/ml läve anti-CMV ravi alustanud uuringus osalejatel.

Tab. 43 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 5,0E+02 IU/ml HSCT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5,0E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,0E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
< 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 (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	0	23	23	100,0% (85,2%, 100,0%)
Kokku	43	24	67	-
Veeru vastavus (95% täpne CI)	100,0% (91,8%, 100,0%)	95,8% (78,9%, 99,9%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	98,5% (92,0%, 100,0%)	-	-	-
p-väärtus ^a	1,0000	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult anti-CMV ravi alustanud isikute kliinilise vastavusanalüüsi jaoks algtasemel hinnatavad paarisproovid.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 5,0E+02 IU/ml, kategoriseeriti kui < 5,0E+02 IU/ml (< 2,699 log₁₀ IU/ml).

See üks proov ei pärinenud mõjuka järjestuse mittevastavusega isikult.

^a Arvutati McNemari testi kasutades.

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

CI = usaldusvahemik.

Tab. 44 näitab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahelist kokkulangevust, kasutades 1,8E+03 IU/ml läve anti-CMV ravi alustanud uuringus osalejatel.

Tab. 44 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV tulemuste vastavusanalüüs, kasutades läve 1,8E+03 IU/ml HSCT-populatsioonis

Algtase cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
< 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%)
Kokku	50	17	67	-
Veeru vastavus (95% täpne CI)	96,0% (86,3%, 99,5%)	100,0% (80,5%, 100,0%)	-	-
Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	97,0% (89,6%, 99,6%)	-	-	-
p-väärtus ^a	0,5000	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse lisati ainult anti-CMV ravi alustanud isikute kliinilise vastavusanalüüsi jaoks algtasemel hinnatavad paarisproovid.

Proovid, mis olid tulemusega Target Not Detected või mille tuvastatav viiruskoormus oli alla 1,8E+03 IU/ml, kategoriseeriti kui < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml).

Kumbki kahest erinevast proovist ei pärinenud mõjuka järjestuse mittevastavusega isikutelt.

^a Arvutati McNemari testi kasutades.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 koopiat/ml; 1,8E+03 IU/ml = 2 000 koopiat/ml.

CI = usaldusvahemik.

CMV episoodi lahenemise analüüs

Tab. 45 allpool kujutab CMV episoodide lahenemise vastavusanalüüse ajapunktide kaupa vireemiliste isikute puhul, kes alustasid anti-CMV ravi.

Tab. 45 CMV episoodide lahenemise vastavusanalüüs ajapunktide kaupa vireemiliste HSCT-isikute puhul, kes alustasid anti-CMV ravi

Ajapunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemine ^a	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemist ei ole	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
14. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	0	0	0	NC
14. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	0	14	14	100,0% (76,8%, 100,0%)
14. päev	Kokku	0	14	14	-
14. päev	Veeru vastavus (95% täpne CI)	NC	100,0% (76,8%, 100,0%)	-	-
14. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	100,0% (76,8%, 100,0%)	-	-	-
21. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	1	0	1	100,0% (2,5%, 100,0%)
21. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	0	12	12	100,0% (73,5%, 100,0%)
21. päev	Kokku	1	12	13	-
21. päev	Veeru vastavus (95% täpne CI)	100,0% (2,5%, 100,0%)	100,0% (73,5%, 100,0%)	-	-
21. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus (95% täpne CI)	100,0% (75,3%, 100,0%)	-	-	-
28. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	2	0	2	100,0% (15,8%, 100,0%)
28. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	0	7	7	100,0% (59,0%, 100,0%)
28. päev	Kokku	2	7	9	-
28. päev	Tulba kokkulangevus	100,0% (15,8%, 100,0%)	100,0% (59,0%, 100,0%)	-	-
28. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus	100,0% (66,4%, 100,0%)	-	-	-
49. päev	CMV episoodi lahenemine ^a	3	0	3	100,0% (29,2%, 100,0%)
49. päev	CMV episoodi lahenemist ei ole	0	1	1	100,0% (2,5%, 100,0%)
49. päev	Kokku	3	1	4	-

Ajapunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemine ^a	TaqMan® CMV Test CMV episoodi lahenemist ei ole	Kokku	Rea vastavus (95% täpne CI)
49. päev	Tulba kokkulangevus	100,0% (29,2%, 100,0%)	100,0% (2,5%, 100,0%)	-	-
49. päev	Üldine protsentuaalne kokkulangevus	100,0% (39,8%, 100,0%)	-	-	-

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati ainult need uuringus osalejad, kelle kliinilise vastavusanalüüsi jaoks oli võimalik hinnata paaristulemusi 14., 21., 28. või 49. päeval pärast anti-CMV ravi alustamist ja kelle lahenemise olek oli saadaval iga vastava testi jaoks. Kahel uuringus osalejal oli CMV episoodi lahenemine mõlemas testis 28. päeval ja nende lahenemise olekud viidi edasi 49. päevale. Ühelgi sellesse analüüsi kaasatud uuringus osalejal ei leitud mõjukat järjestuse mittevastavust.

^a CMV episoodi lahenemine määrati 2 järjestikuse prooviga (eelistatavalt võeti proovid ühenädalase vahega), mida testiti alla testi TaqMan® CMV LLoQ (137 IU/ml), mis on kooskõlas kehtivate juhiste soovitusetega; st 2 järjestikust negatiivset proovi on soovitatud ägedate CMV episoodide raviks viiruskoormuse lõpp-punktina.

CMV = tsütomegaloviirus. NC = ei ole arvatav.

Tab. 46 allpool kujutab üldiseid protsentuaalsed kokkulangevusi CMV episoodide lahenemises testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel vireemiliste isikute puhul 14., 21., 28. ja 49. päeval. OPA oli hinnanguliselt 100% kõigi huvipakkuvate ajapunktide puhul. Seega oli OPA aktsepteerimise kriteerium täidetud.

Tab. 46 Üldine protsentuaalne kokkulangevus CMV episoodide lahenemise vastavusanalüüsist vireemiliste HSCT-isikute puhul, kes alustasid anti-CMV ravi

Ajapunkt	Üldine protsentuaalne kokkulangevus Ei lahenenud	Üldine protsentuaalne kokkulangevus Lahenes	Üldine protsentuaalne kokkulangevus	95% täpne CI Üldine protsentuaalne kokkulangevus
14. päev	100,0% (14/14)	NC	100,0% (14/14)	(76,8%, 100,0%)
21. päev	100,0% (12/12)	100,0% (1/1)	100,0% (13/13)	(75,3%, 100,0%)
28. päev	100,0% (7/7)	100,0% (2/2)	100,0% (9/9)	(66,4%, 100,0%)
49. päev	100,0% (1/1)	100,0% (3/3)	100,0% (4/4)	(39,8%, 100,0%)

Märkus. Kahel uuringus osalejal oli CMV episoodi lahenemine mõlemas testis 28. päeval ja nende lahenemise olekud viidi edasi 49. päevale. Ühelgi sellesse analüüsi kaasatud uuringus osalejal ei leitud mõjukat järjestuse mittevastavust. CMV episoodi lahenemine määrati 2 järjestikuse prooviga (eelistatavalt võeti proovid ühenädalase vahega), mida testiti alla testi TaqMan® CMV LLoQ (1,37E+02 IU/ml), mis on kooskõlas kehtivate juhiste soovitusetega; st 2 järjestikust negatiivset proovi on soovitatud ägedate CMV episoodide raviks viiruskoormuse lõpp-punktina.

CMV = tsütomegaloviirus; LLoQ = alumine kvantifitseerimispiir; NC = ei ole arvatav.

Üldine kokkulangevus viiruskoormuse tasemete vahel

Tab. 47 allpool kujutab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste üldist kokkulangevust kõigi 1 367 paarisproovi puhul kliinilises vastavuse uuringus.

Tab. 47 Üldine kokkulangevus testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste vahel HSCT-populatsioonis

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

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati kliiniliseks kokkulangevuse analüüsiks kõik hinnatavad paarisproovid. Alumine kvantifitseerimispiir (LLoQ) on 3,45E+01 IU/ml testi cobas® CMV puhul ja 1,37E+02 IU/ml testi TaqMan® CMV puhul. Tulemused liigitati ühte viiest viiruskoormuse vahemikust iga vastava analüüsi IU/ml tulemuse alusel.

Sellesse tabelisse on kaasatud seitse proovi kolmelt isikult, kelle järjestuse mittevastavus on mõjukas.

* Proov pärineb isikult, kelle järjestuse mittevastavus on mõjukas.

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

Tab. 48 allpool esitab kokkuvõtte viiruskoormuse tulemuste vastavusest kõigi paarisproovide puhul HSCT-patsientidelt kasutades erinevaid lävesid (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml ja 1 800 IU/ml).

Tab. 48 HSCT-patsientide viiruskoormuse tulemuste vastavuse kokkuvõtte erinevaid lävesid kasutades (kõik paarisproovid)

Lävend	Protsentuaalne kokkulangevus < lävend 95% täpne CI (n/N)	Protsentuaalne kokkulangevus ≥ lävend 95% täpne CI (n/N)	Üldine protsentuaalne kokkulangevus 95% täpne CI (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%) (1187/1 367)
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%) (1341/1 367)
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%) (1341/1 367)
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%) (1 357/1 367)

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati kliiniliseks kokkulangevuse analüüsiks kõik hinnatavad paarisproovid. Testi cobas® CMV LoD on 3,45E+01 IU/ml. Testi TaqMan® CMV LoD on 1,37E+02 IU/ml.

95% usaldusvahemikud (CI), mis on arvutatud otsese meetodiga, eeldades proovide vahelist sõltumatust.

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml; LoD = tuvastuspiir.

Tab. 49 allpool kujutab testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste üldist kokkulangevust proovide puhul, mis on võetud patsientidelt, kes alustasid anti-CMV ravi, ja mis võeti protokollis määratletud huvipakkuvatel ajahetkedel pärast anti-CMV ravi alustamist.

Tab. 49 Üldine kokkulangevus cobas® CMV ja TaqMan® CMV viiruse vahel proovides, mis võeti huvipakkuvatel ajahetkedel pärast anti-CMV ravi alustamist HSCT-populatsioonis

Kõik ajapunktid cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 2,137 kuni < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 2,699 kuni < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) 3,255 kuni < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/ml) Kokku
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 kuni < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 kuni < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 kuni 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Kokku	28	9	2	4	1	1	45

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati ainult paarisproovid, mida saab hinnata kliinilise vastavuse analüüsi jaoks ajahetkedel (14. päev, 21. päev, 28. päev või 49. päev). Alumine kvantifitseerimispiir (LLOQ) on 3,45E+01 IU/ml testi cobas® CMV puhul ja 1,37E+02 IU/ml testi TaqMan® CMV puhul. Tulemused liigitati ühte viiest viiruskoormuse vahemikust iga vastava analüüsi IU/ml tulemuse alusel.

* Proov pärineb isikult, kelle järjestuse mittevastavus on mõjukas.

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

Tab. 50 allpool esitab kokkuvõtte viiruskoormuse tulemuste vastavusest paarisproovide puhul, mis võeti huvipakkuvatel ajahetkedel pärast anti-CMV ravi alustamist HSCT-patsientidelt kasutades erinevaid lävesid (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml ja 1 800 IU/ml).

Tab. 50 HSCT-patsientide viiruskoormuse tulemuste kokkuvõtte erinevaid lävesid kasutades (proovid huvipakkuvatel ajahetkedel pärast anti-CMV ravi alustamist)

Lävend	Protsentuaalne kokkulangevus < lävend 95% täpne CI (n/N)	Protsentuaalne kokkulangevus ≥ lävend 95% täpne CI (n/N)	Üldine protsentuaalne kokkulangevus 95% täpne CI (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)

Märkus. Sellesse tabelisse kaasati kliiniliseks kokkulangevuse analüüsiks kõik hinnatavad paarisproovid. Testi cobas® CMV LoD on 3,45E+01 IU/ml. Testi TaqMan® CMV LoD on 1,37E+02 IU/ml.

95% usaldusvahemikud (CI), mis on arvutatud otsese meetodiga, eeldades proovide vahelist sõltumatust.

1 IU/ml = 1,1 koopiat/ml; LoD = tuvastuspiir.

Meetodite võrdlus hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi populatsioonis

Viidi läbi meetodite võrdlusuuring, et hinnata testi **cobas**® CMV toimivust võrreldes teise FDA heakskiidetud CMV viiruskoormuse testiga TaqMan® CMV hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi populatsioonis. Uuringus kasutati 204 paarisproovi, sh 107 CMV-positiivset proovi ülalpool viidatud 2. faasi CMV profülaktika uuringust, millele lisandus 97 lisandiga proovi, mis saadi HSCT-retsipientide negatiivsele plasmale kultiveeritud CMV-viiruse (Merlini tüvi) lisades.

Tab. 51 kujutab testide **cobas**® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) tulemuste Demingi regressiooni parameetri hinnanguid proovitüübi järgi.

Tab. 51 Testide **cobas**® CMV ja TaqMan® CMV viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi regressiooni parameetri hinnangud HSCT-populatsioonis proovitüübi järgi

Proovi tüüp	Paarisproovide arv	Parameeter	Parameetri hinnang	Standardviga	95% CI ^a 95% Bootstrap CI ^b	r
Kliinilised ja lisandiga	204	Lõikaja	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Kliinilised ja lisandiga	204	Kalle	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Kliinilised	107	Lõikaja	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Kliinilised	107	Kalle	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Lisandiga	97	Lõikaja	-0,097 P/K	0,063	(-0,223, 0,028) P/K	0,99
Lisandiga	97	Kalle	1,025 P/K	0,012	(1,000, 1,049) P/K	0,99

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt. Tabel sisaldas ainult paaris kliinilisi proove ja lisaproove, mille tulemused jäid vahemikku $1,37\text{E}+02$ kuni $9,1\text{E}+06$ IU/ml, mis on mõlema analüüsi ühine lineaarsusvahemik.

^a Eeldatav sõltumatus proovide vahel.

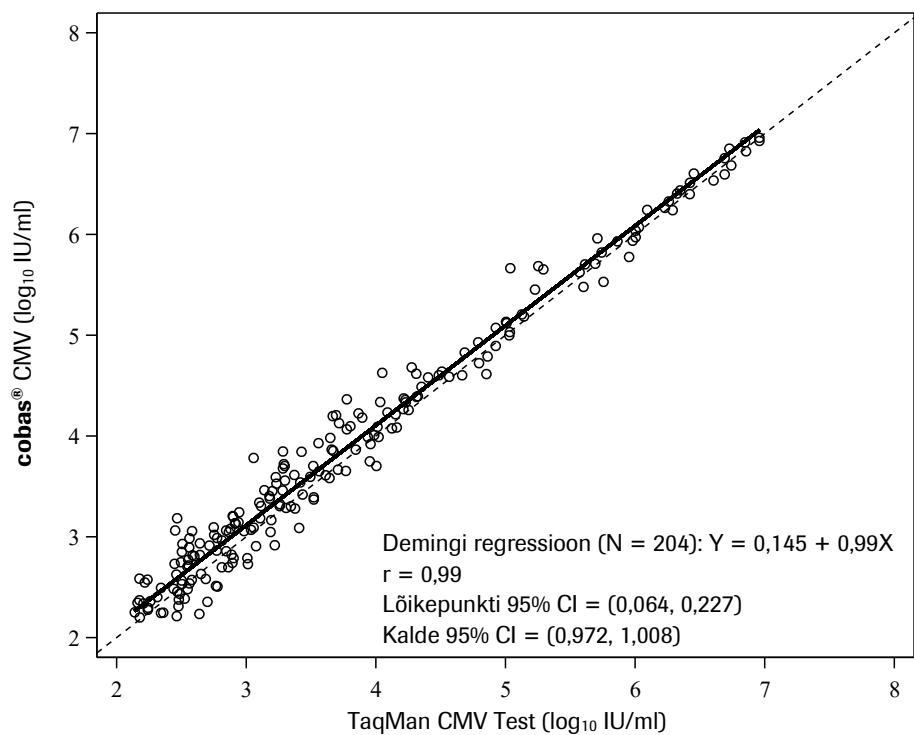
^b Kohandatud korrelatsioon samade isikute proovide vahel bootstrap-meetodi abil 500 iteratsiooniga.

* Tähistab parameetri hinnangute bootstrap-jaotuse 50. protsentiili.

CI = usaldusvahemik; **cobas**® CMV = **cobas**® CMV kasutamiseks süsteemiga **cobas**® 6800/8800; P/K = pole kohaldatav; r = korrelatsioonikoefitsient.

Joonis 12 allpool kujutab testide cobas® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste Demingi regressiooni kliiniliste ja lisandiga proovide kombineerimisel.

Joonis 12 Viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik HSCT-populatsioonis (kliinilised ja lisandiga proovid)

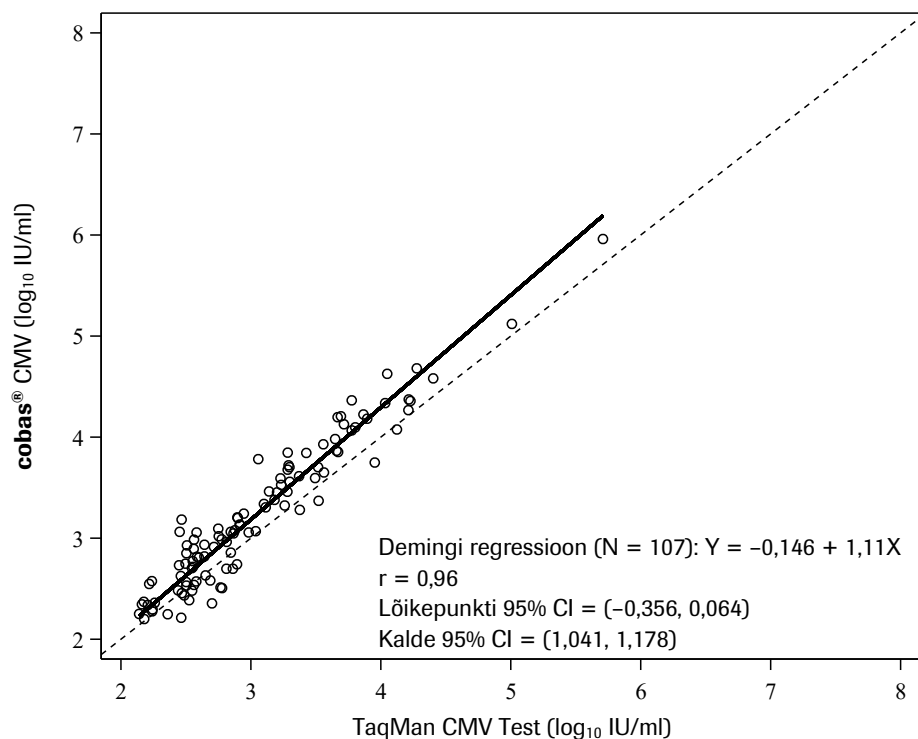


Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt.

CI = usaldusvahemik; r = korrelatsioonikoeffitsient.

Joonis 13 allpool kujutab testide cobas® CMV (log₁₀ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste Demingi regressiooni kliiniliste proovide puhul.

Joonis 13 Viiruskoormuste (log₁₀ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik HSCT-populatsioonis (kliinilised proovid)

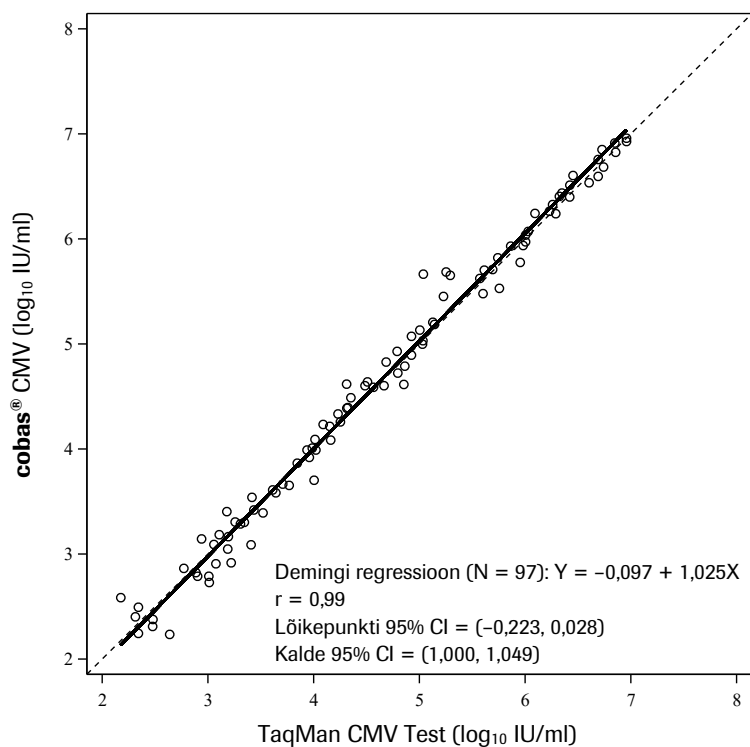


Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt.

CI = usaldusvahemik; r = korrelatsioonikoeffitsient.

Joonis 14 allpool kujutab testide cobas® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste Demingi regressiooni lisandiga proovide puhul.

Joonis 14 Viiruskoormuste ($\log_{10}$ IU/ml) Demingi lineaarne regressioonigraafik HSCT-populatsioonis (lisandiga proovid)



CI = usaldusvahemik; r = korrelatsioonikoeffitsient.

Valitud viiruse tasemete hälve

Tab. 52 allpool esitab hälbed testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel viiel valitud viirusekoormuse tasemel vahemikus 2,14 log₁₀ IU/ml kuni 7,00 log₁₀ IU/ml koos nendega seotud transformeerimata ekvivalentidega.

Tab. 52 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV (log₁₀ IU/ml) vaheline hälve HSCT-populatsiooni viiel valitud viirusekoormuse tasemel (kliinilised ja lisandiga proovid)

Proovi tüüp	Viirusekoormuse tase (testi TaqMan® CMV kohaselt)	Süsteemne erinevus testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV vahel
Kliinilised ja lisandiga	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,124 log ₁₀ IU/ml (4,51E+01 IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,118 log ₁₀ IU/ml (1,56E+02 IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,112 log ₁₀ IU/ml (5,32E+02 IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,105 log ₁₀ IU/ml (2,74E+03 IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,075 log ₁₀ IU/ml (1,89E+06 IU/ml)
Kliinilised	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,089 log ₁₀ IU/ml (3,12E+01 IU/ml)
Kliinilised	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,151 log ₁₀ IU/ml (2,08E+02 IU/ml)
Kliinilised	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,212 log ₁₀ IU/ml (1,13E+03 IU/ml)
Kliinilised	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,294 log ₁₀ IU/ml (9,68E+03 IU/ml)
Kliinilised	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,624 log ₁₀ IU/ml (3,21E+07 IU/ml)
Lisandiga	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	-0,044 log ₁₀ IU/ml (-1,31E+01 IU/ml)
Lisandiga	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	-0,030 log ₁₀ IU/ml (-3,29E+01 IU/ml)
Lisandiga	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	-0,016 log ₁₀ IU/ml (-6,36E+01 IU/ml)
Lisandiga	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,003 log ₁₀ IU/ml (6,93E+01 IU/ml)
Lisandiga	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,078 log ₁₀ IU/ml (1,97E+06 IU/ml)

Keskmine paarikaupa erinevus

Tab. 53 allpool näitab hinnangulist hälvet vaadeldud keskmine viiruskoormuse erinevuses proovitüübi järgi. Üldine süsteemne hälve oli hinnanguliselt keskmiselt 0,107 log₁₀ IU/ml kogu ühises lineaarsusvahemikus kombineeritud kliiniliste ja lisandiga proovide puhul. Tabelis on näidatud ka representatiivsete otsustusintervallide kaupa stratifitseeritud hälve.

Tab. 53 Testide cobas® CMV ja TaqMan® CMV paarikaupa viiruse koormuse erinevuse keskmine (log₁₀ IU/ml) tüüpiliste otsustusintervallidega (IU/ml) HSCT-populatsioonis proovitüübi järgi

Proovi tüüp	Representatiivsed otsustamisintervallid (IU/ml) ^a	N	Keskmine paarikaupa erinevus (log ₁₀ IU/ml)	Keskmise paarikaupa erinevuse SE (log ₁₀ IU/ml)	95% CI (log ₁₀ IU/ml)
Kliinilised ja lisandiga	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Kliinilised ja lisandiga	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Kliinilised ja lisandiga	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Kliinilised ja lisandiga	1,0E+05 kuni 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Kliinilised ja lisandiga	Üldine	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Kliinilised	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Kliinilised	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Kliinilised	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Kliinilised	1,0E+05 kuni 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Kliinilised	Üldine	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Lisandiga	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Lisandiga	2,0E+03 kuni < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Lisandiga	2,0E+04 kuni < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Lisandiga	1,0E+05 kuni 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Lisandiga	Üldine	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsides välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt. Tabel sisaldas ainult kombineeritud kliinilisi ja lisandiga proove, mille tulemused jäid vahemikku 1,37E+02 kuni 9,1E+06 IU/ml, mis on mõlema analüüsi ühine lineaarsusvahemik. Paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel meditsiinilise olulisuse intervallidesse.

CI = usaldusvahemik; N = paarisproovide arv; SE = standardviga.

^a Ekvivalentsed representatiivsed otsustusintervallid (IU/ml) 1,37E+02 kuni < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 kuni < 3,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+03 kuni < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 kuni < 4,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+04 kuni < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 kuni < 5,000 (log₁₀ IU/ml) ja ≥ 1,0E+05 (IU/ml) = ≥ 5,000 (log₁₀ IU/ml).

Lubatud koguerinevus

Tab. 54 allpool kujutab tulemuste protsenti lubatud koguerinevuste tsooni madala, keskmise ja kõrge intervalliga proovituubi järgi.

Tab. 54 Madala, keskmise ja kõrge intervalliga proovide protsent HSCT-populatsiooni lubatud koguerinevuste tsoonis valimi tüübi järgi

Proovi tüüp	Intervalli kategooria	Intervalli vahemik (IU/ml) ^a	Proovide protsent ATD tsoonis
Kliinilised ja lisandiga	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	98,9% (88/89)
Kliinilised ja lisandiga	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	93,9% (31/33)
Kliinilised ja lisandiga	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,1E+06	98,8% (81/82)
Kliinilised ja lisandiga	Üldine	-	98,0% (200/204)
Kliinilised	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	98,5% (65/66)
Kliinilised	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	91,3% (21/23)
Kliinilised	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,1E+06	100,0% (18/18)
Kliinilised	Üldine	-	97,2% (104/107)
Lisandiga	Madal	1,37E+02 kuni < 2,0E+03	100,0% (23/23)
Lisandiga	Keskmine	2,0E+03 kuni < 8,0E+03	100,0% (10/10)
Lisandiga	Kõrge	8,0E+03 kuni 9,1E+06	98,4% (63/64)
Lisandiga	Üldine	-	99,0% (96/97)

Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsides välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt. Tabel sisaldas ainult paarisproove, mille tulemused jäid vahemikku 1,37E+02 kuni 9,1E+06 IU/ml, mis on mõlema testi ühine lineaarsusvahemik.

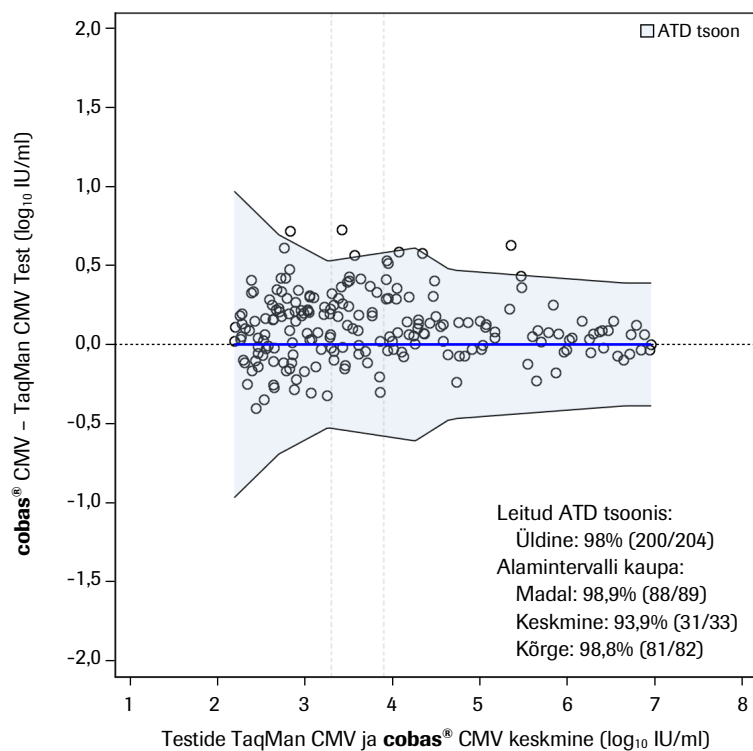
Paaristulemused liigitati testi TaqMan® CMV tulemuse (IU/ml) alusel intervallidesse.

ATD = lubatud koguerinevus.

^a Ekvivalente meditsiiniliselt oluliste intervallidega (IU/ml) 1,37E+02 kuni < 2,0E+03, 2,0E+03 kuni < 8,0E+03 ja 8,0E+03 kuni 9,1E+06 log₁₀ IU/ml puhul on vastavalt 2,137 kuni < 3,301, 3,301 kuni < 3,903 ja 3,903 kuni 6,959.

Joonis 15 allpool kujutab testide **cobas**® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse lubatud koguerinevuste tulemuste kliiniliste ja lisandiga proovide kombineerimisel.

Joonis 15 Viiruskoormuse koguerinevuse (ATD) graafik ($\log_{10}$ IU/ml) HSCT-populatsioonis (kliinilised ja lisandiga proovid)

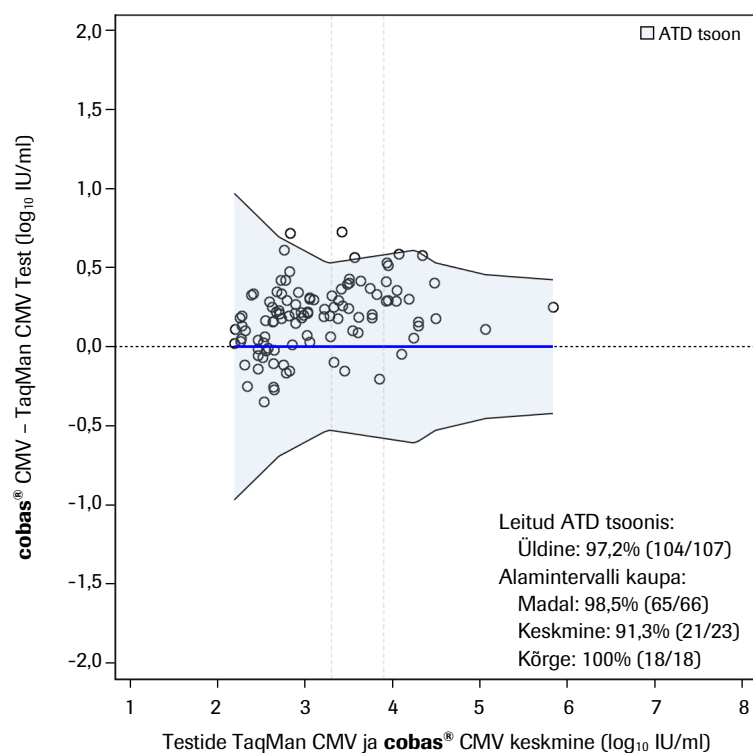


Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt.

ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Joonis 16 allpool kujutab testide **cobas**® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse tulemuste lubatud koguerinevuste graafikut.

Joonis 16 Viiruskoormuse erinevuse lubatud koguerinevuse (ATD) graafik ($\log_{10}$ IU/ml) HSCT-populatsioonis (kliinilised proovid)

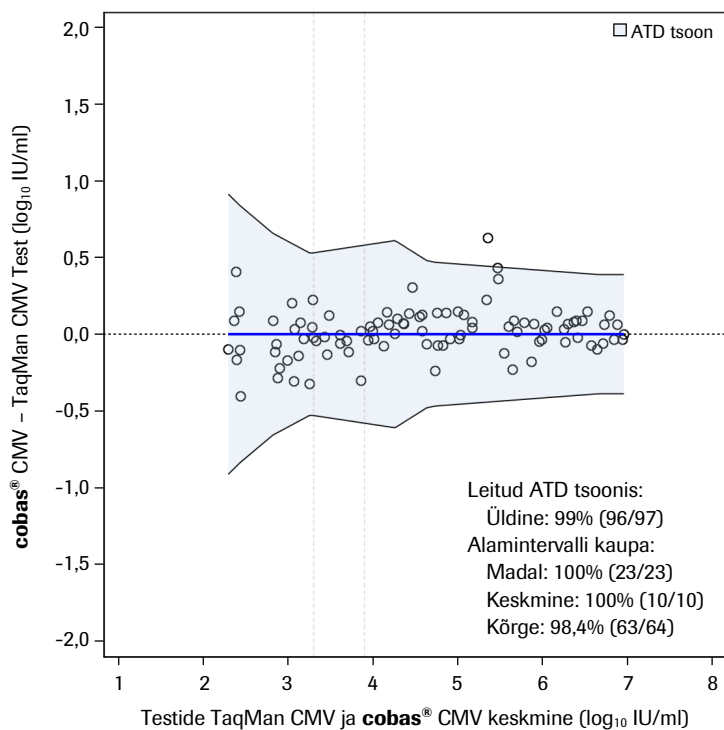


Märkus. Mõjuka järjestuse mittevastavuse tõttu jäeti meetodi võrdlusanalüüsist välja seitse proovi kolmelt uuringus osalejalt.

ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Joonis 17 allpool kujutab testide cobas® CMV ($\log_{10}$ IU/ml) ja TaqMan® CMV viiruskoormuse lubatud koguerinevuste tulemused lisandiga proovides.

Joonis 17 Viiruskoormuse koguerinevuse (ATD) graafik ($\log_{10}$ IU/ml) HSCT-populatsioonis (lisandiga proovid)



ATD = lubatud koguerinevus; Leitud = mõõdetud tulemus.

Negatiivsete proovide kokkulangevus

Igas analüüsis testiti HSCT-patsientide kolmekümme CMV IgG negatiivset proovi ja tulemusi kujutab Tab. 55 all pool.

Tab. 55 CMV IgG-negatiivsete proovide tulemused testidega **cobas®** CMV ja TaqMan® CMV

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

Märkus. Alumine kvantifitseerimispiir on 34,5 IU/ml testide **cobas®** CMV puhul ja 1,37E+02 IU/ml TaqMan® CMV puhul.

IgG = immuunoglobuliin G.

Järeldus

cobas® CMV kvantifitseerib CMV DNA taseme EDTA-plasmas kooskõlas FDA poolt heaks kiidetud testiga TaqMan® CMV. Nende uuringute tulemused näitavad testi **cobas®** CMV kliinilist kokkulangevust testiga TaqMan® CMV, kui seda kasutatakse ravi jälgimiseks tahke organi transplantaadi patsientidel ja hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaadi patsientidel.

Lisateave

Testi olulisemad omadused

Proovi tüüp	EDTA-plasma
Minimaalne vajalik proovi kogus	500 µl*
Proovi töötlemismaht	350 µl
Analüütiline tundlikkus	34,5 IU/ml
Lineaarsusvahemik	34,5 IU/ml kuni 1E+07 IU/ml
Spetsiifilisus	100%
Tuvastatud genotüübid	CMV glükoproteiin-B genotüüp 1–4
Tuvastatud ravimresistentsed CMV-proovid	CMV-proovid, mis on resistentsed gantsikloviirile, valgantsikloviirile, tsidofoviirile ja foscarnetile

* **cobas® omni** sekundaarsetel katsutitel on määratud 0,150 ml tühimaht. Teistel süsteemiga **cobas®** 5800/6800/8800 sobivatel katsutitel (vt kasutajaabi) võivad olla erinevad tühimahud ja nende puhul võib olla vajalik suurem või väiksem miinimummaht.

Sümbolid

Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatakse järgmisi sümboleid.

Tab. 56 Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatavad sümبولid

Age/DOB	Vanus või sünniaeg		Seade, mis ei ole ettenähtud patsiendi lähedal testimiseks	QS IU/PCR	QS IU PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS rahvusvahelisi ühikuid (IU) PCR-reaktsiooni kohta.
	Lisatarkvara		Seade, mis ei ole ettenähtud enesetestimiseks	SN	Seerianumber
Assigned Range [copies/mL]	Etteantud vahemik (koopiat/mL)		Edasimüüja (Märkus. Sümboli all võib olla määratletud vastav riik/piirkond.)	Site	Uuringukoht
Assigned Range [IU/mL]	Etteantud vahemik (IU/mL)		Mitte korduskasutada	Procedure Standard	Standardne protseduur
EC REP	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses		Naine	STERILE EO	Steriliseeritud etüleenoksiidi kasutades
BARCODE	Võetkoodi andmeleht		Ainult IVD toimivuse hindamiseks		Hoida pimedas
LOT	Partii number		Globaalne kaubaartikli kood		Temperatuuripiir
	Bioloogilised riskid		Maaletooja		Katsekirjeldusfail
REF	Tootekood	IVD	Meditsiiniline <i>in vitro</i> diagnostikavahend		Siit üles
	CE-vastavusmärgis; see seade vastab meditsiinilisele <i>in vitro</i> diagnostikavahendile kohaldatavatele CE-märgise nõuetele.	LLR	Määratud vahemiku alampiir	Procedure UltraSensitive	Ülitundlik meetod
Collect Date	Kogumise kuupäev		Mees	UDI	Seadme unikaalne identifikaator
	Enne kasutamist lugege juhendit		Tootja	ULR	Määratud vahemiku ülempiir
	Piisab <n> testiks	CONTROL -	Negatiivne kontroll	Urine Fill Line	Uriini täitejoon
CONTENT	Komplekti sisu		Mittesteriilne	Rx Only	USA jaoks: Ettevaatust! seadet on föderaalseaduste alusel lubatud müüa ainult arstile või arsti tellimusel.
CONTROL	Kontroll		Patsiendi nimi		Kasutustähtaeg
	Tootmiskuupäev		Patsiendi number		
	Seade patsientide vahetus läheduses testimiseks		Rebige siit		
	Seade enesetestimiseks	CONTROL +	Positiivne kontroll		
		QS copies / PCR	QS koopiat PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS koopiat PCR-reaktsiooni kohta.		

Tehniline tugi

Tehnilise toe (abi) saamiseks pöörduge palun oma kohaliku sidusettevõtte poole:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tootja ja importija

Tab. 57 Tootja ja importija

Toodetud USAs



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

Tehtud USAs



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Kaubamärgid ja patendid

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

Autoriõigus

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Viited

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.

Dokumendi redaktsioon

Dokumendi redaktsiooniteave	
Doc Rev. 5.0 12/2024	Lisatud süsteemi tarkvara versioon 2.0 teave cobas® 6800/8800 süsteemide jaoks. Lisatud NIBSC kood: 09/162 WHO rahvusvahelise standardi jaoks. Kuluvahendite P/N-d eemaldatud, täpsem teave kuluvahendite kohta leiate süsteemi cobas® 5800 ja süsteemi cobas® 6800/8800 kasutajaabist. Eemaldati Rx Only esilehelt. Uuendati ühtlustatud sümbolite lehte. Lisatud sümbol „IVD“. Küsimuste tekkimise korral võtke ühendust Roche'i kohaliku esindajaga.

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte leiab järgmiselt lingilt: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.