

cobas[®] CMV

Test quantitatif des acides nucléiques à utiliser avec les systèmes cobas[®] 5800/6800/8800

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

À utiliser avec le système cobas[®] 5800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

À utiliser avec les systèmes cobas[®] 6800/8800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 ou

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 ou

P/N: 09051554190

Table des matières

Usage prévu	5
Résumé et explication du test.....	5
Réactifs et matériel	8
Réactifs et contrôles cobas® CMV	8
Réactifs cobas® omni pour préparation des échantillons	11
Conditions de conservation des réactifs.....	12
Conditions de manipulation des réactifs pour le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800.....	12
Matériel supplémentaire nécessaire pour les systèmes cobas® 5800/6800/8800.....	13
Instruments et logiciels nécessaires	14
Précautions et conditions de manipulation	15
Avertissements et précautions.....	15
Manipulation des réactifs.....	16
Bonnes pratiques de laboratoire.....	16
Prélèvement, transport et conservation des échantillons	17
Échantillons.....	17
Instructions d'utilisation	19
Notes de procédure	19
Exécution du test cobas® CMV sur les systèmes cobas® 5800/6800/8800.....	19
Résultats	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure.....	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4.....	23
Alertes de contrôle sur les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4.....	23

Interprétation des résultats pour les systèmes cobas ® 5800/6800/8800	24
Interprétation des résultats sur le système cobas ® 5800 et les systèmes cobas ® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure	24
Interprétation des résultats sur les systèmes cobas ® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4	25
Limitations procédurales.....	25
Évaluation des performances non cliniques	26
Équivalence des systèmes	26
Caractéristiques clés des performances	26
Limite de détection (LoD)	26
Domaine de linéarité.....	27
Précision intra-laboratoire	28
Vérification des géotypes.....	28
Vérification des échantillons du CMV résistants aux médicaments	29
Spécificité	30
Spécificité analytique.....	31
Spécificité analytique - substances interférentes	32
Performances comparées au test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV	33
Échec complet du système.....	33
Contamination croisée.....	33
Évaluation des performances cliniques	34
Reproductibilité clinique.....	34
Évaluation des performances cliniques : population ayant subi une greffe d'organe solide	35
Concordance clinique de la population ayant subi une greffe d'organe solide.....	36
Corrélation de référence	36
Analyse de résolution par jour	39
Corrélations globales parmi différents niveaux de charge virale.....	41
Comparaison des méthodes au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide.....	45

Biais aux niveaux de charge virale sélectionnés.....	49
Différence moyenne appariée	50
Différence totale admissible (DTA)	51
Corrélation avec échantillons négatifs	54
Évaluation des performances cliniques : population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	55
Concordance clinique au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques	56
Comparaison des méthodes au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques	66
Conclusion	76
Informations supplémentaires	77
Caractéristiques clés du test	77
Symboles.....	78
Assistance technique.....	79
Fabricant et importateur	79
Marques commerciales et brevets	79
Droit d'auteur.....	79
Références.....	80
Révision du document.....	82

Usage prévu

Le **cobas**® CMV est un test *in vitro* d'amplification des acides nucléiques pour la quantification de l'ADN du cytomegalovirus (CMV) dans le plasma EDTA humain.

cobas® CMV est prévu pour contribuer au diagnostic et à la gestion du CMV chez les patients receveurs de greffe d'organe solide et chez les patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le test peut être utilisé pour évaluer la nécessité de mettre en place un traitement antiviral chez ces patients. Chez les patients recevant un traitement anti-CMV, des mesures d'ADN en série peuvent être effectuées pour évaluer la réponse virale au traitement.

Les résultats du **cobas**® CMV doivent être interprétés en tenant compte de tous les résultats cliniques et de laboratoire pertinents.

Résumé et explication du test

Contexte

Le cytomegalovirus humain (CMV) est un agent pathogène viral appartenant à la famille des herpèsvirus, rencontré chez tous les types de populations, partout dans le monde^{1,2}. Chez les hôtes immunocompétents, les infections au CMV sont souvent asymptomatiques mais les infections lytiques primaires peuvent se présenter sous la forme d'un syndrome de type mononucléosique. Une fois acquis, le CMV persiste généralement sous la forme d'une infection latente à vie pouvant se réactiver par intermittence. Les cellules mononuclées de sang périphérique de la lignée myéloïde (mais pas les lymphocytes) et les cellules endothéliales semblent être les principaux sites d'infection au CMV³. Chez les humains, le CMV reste au stade latent dans les monocytes/macrophages². Les individus porteurs d'une infection latente peuvent excréter des fluides corporels contenant le virus (par exemple, de l'urine, de la salive) de manière asymptomatique et ainsi infecter d'autres personnes. Le risque de développement d'une infection primaire sévère au CMV ou de réactivations du CMV latent pouvant conduire à un taux élevé de morbidité et de mortalité est élevé chez les individus immunodéprimés, y compris les nouveau-nés, les patients greffés et les patients atteints du SIDA⁴. Les manifestations sévères de la maladie à CMV comprennent la rétinite, la polyradiculopathie, la gastroentérite, l'hépatite, l'encéphalite, l'œsophagite, l'entérocolite, la pancréatite, la néphrite, le rejet de l'organe greffé, la pneumonite et le syndrome viral du CMV⁵⁻⁷.

Les connaissances actuelles concernant les seuils cliniquement pertinents de développement de la maladie à CMV sont issues de nombreuses études reposant sur des technologies, des populations d'étude et des points finaux différents⁸⁻¹³. En général, les charges virales élevées sont plus étroitement associées au risque de développement de la maladie à CMV. La relation entre virémie et maladie est sigmoïde. En d'autres termes, le risque de maladie à CMV augmente significativement une fois que la charge virale du CMV a atteint un « seuil critique ». Par exemple, lorsqu'un test d'ADN du CMV de sang total développé en laboratoire a été utilisé pour tester des receveurs de greffe du foie, le seuil critique était $\geq 5 \log_{10}$ copies/mL d'ADN du CMV¹¹. Chez les patients atteints du VIH/SIDA, les niveaux d'ADN du CMV ont été corrélés au risque de maladie à CMV et à une mortalité globale¹⁴⁻¹⁷.

Cependant, les méthodes actuelles de quantification de l'ADN du CMV développées en laboratoire sont limitées par le manque de résultats standardisés, lequel peut entraîner une variabilité inter-laboratoire et inter-analyse élevée¹⁸. La validation de la reproductibilité de la charge virale de l'ADN du CMV est critique pour assurer la constance des résultats et pour la gestion des patients atteints par la maladie à CMV. Les directives actuelles s'appuyant sur la précision des tests PCR suggèrent que les variations dans les mesures en série de charges virales devraient être au moins triples ($0,5 \log_{10}$)

pour représenter des changements biologiquement importants. Étant donné que la variabilité est à son maximum lorsque les concentrations sont faibles, les variations de charge virale peuvent devoir être quintuples ($0,7 \log_{10}$) lorsque les valeurs de titre sont proches de la limite de quantification inférieure du dosage pour pouvoir être considérées comme significatives¹⁰.

Bien que le seuil exact soit toujours sujet à débat en raison de la variabilité inter-analyse, le concept de seuil critique semble valide et a été rapporté dans des études de l'histoire naturelle démontrant que les valeurs élevées de charge virale sont corrélées à un risque accru de développement de la maladie à CMV⁸⁻¹². Une étude utilisant le test COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR a établi un seuil de prédiction de la maladie situé entre 2000 et 5000 copies/mL chez les receveurs de greffe du foie séropositifs au CMV¹⁰.

Pourquoi employer les tests des acides nucléiques ?

Les méthodes de laboratoire pour diagnostiquer une infection disséminée et une maladie viscérale active pour le CMV humain comprennent l'isolation du virus par culture à partir de leucocytes du sang périphérique (ou PBL pour peripheral blood leukocytes), l'histologie des biopsies, les méthodes sérologiques, la mesure de l'antigénémie pp65 et la détection de l'ADN du CMV par PCR (polymerase chain reaction)¹⁹. La sérologie n'a de valeur que pour déterminer si un patient a déjà été infecté par le CMV et s'il présente un risque de réactivation. Les méthodes de culture présentent une faible valeur prédictive, nécessitent un temps de rendu des résultats de plus de 48 heures et sont d'une utilisation limitée chez les patients immunodéprimés. Le test d'antigénémie pp65 demande beaucoup de travail et nécessite un traitement du sang dans les 6 heures suivant le prélèvement en raison de la diminution de l'antigénémie pendant la conservation²⁰. Le test du gène pp65 est également difficile à effectuer sur des patients neutropéniques. La détection directe de l'ADN du CMV par les méthodes de PCR en temps réel peut offrir un large domaine de linéarité, ainsi qu'une précision et une sensibilité élevées.

Explication du test

Le cobas® CMV est un test quantitatif exécuté sur le système cobas® 5800, le système cobas® 6800 et le système cobas® 8800. Le cobas® CMV permet la détection et la quantification de l'ADN du CMV dans le plasma EDTA de patients infectés. La charge virale est quantifiée par rapport à un standard de quantification d'ADN non-CMV (DNA-QS) qui est introduit dans chaque échantillon lors de la préparation des échantillons. Le DNA-QS permet également de surveiller l'ensemble du processus de préparation des échantillons et d'amplification par PCR. En outre, le test utilise trois contrôles : un contrôle positif de titre élevé, un contrôle positif de titre faible et un contrôle négatif. Les contrôles externes positif haut et positif bas sont obtenus par dilution à partir du matériel de stock avec un titre conforme au 1^{er} standard international de l'OMS pour le CMV (code NIBSC : 09/162). Chaque lot de kits d'amplification/de détection est calibré conformément au 1^{er} standard international de l'OMS pour le CMV (code NIBSC : 09/162).

Principes de la procédure

cobas® CMV repose sur la préparation entièrement automatisée des échantillons (extraction et purification des acides nucléiques) suivie de l'amplification et de la détection par PCR. Le système **cobas**® 5800 est conçu sous la forme d'un instrument intégré. Les systèmes **cobas**® 6800/8800 sont composés du module de chargement des échantillons, du module de transfert, du module de traitement et du module analytique. La gestion automatisée des données est réalisée par le logiciel du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800, lequel attribue à chaque test l'un des résultats suivants : cible non détectée, ADN du CMV détecté < LLoQ (limite de quantification inférieure), ADN du CMV détecté > ULoQ (limite de quantification supérieure) ou valeur dans le domaine de linéarité LLoQ < x < ULoQ. Les résultats peuvent être consultés directement sur l'écran du système, exportés ou imprimés sous forme de rapports.

Les acides nucléiques des échantillons de patient et des molécules de DNA-QS lambda ajoutées sont extraits simultanément. L'acide nucléique viral est libéré par l'ajout de protéinase et de réactif de lyse à l'échantillon. L'acide nucléique libéré se lie à la surface des particules magnétiques de verre (silice) ajoutées. Les substances non liées et les impuretés, telles que les protéines dénaturées, les débris cellulaires et les inhibiteurs potentiels de PCR, sont éliminées lors d'étapes suivantes utilisant des réactifs de lavage, et l'acide nucléique purifié est séparé des particules de verre à l'aide d'un tampon d'éluion à température élevée.

L'amplification sélective de l'acide nucléique cible dans l'échantillon est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques aux virus cibles, sélectionnées dans des régions hautement conservées du gène de l'ADN polymérase du CMV (UL54). L'amplification sélective du DNA-QS est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques à la séquence, sélectionnées de manière à ne présenter aucune homologie avec le génome du CMV. Une enzyme ADN polymérase thermostable est utilisée pour l'amplification. Les séquences cibles et DNA-QS sont amplifiées simultanément à l'aide d'un profil d'amplification par PCR universel composé de paliers de température et d'un nombre de cycles prédéfinis. Le master mix comprend de la désoxyuridine triphosphate (dUTP) à la place de la désoxythymidine triphosphate (dTTP), incorporée dans l'ADN nouvellement synthétisé (amplicon)²¹⁻²³. Tout amplicon contaminant provenant de runs de PCR précédents est éliminé par l'enzyme AmpErase, laquelle est incluse dans le mélange PCR, lorsqu'il est chauffé au cours de la première étape de thermocyclage. Toutefois, les amplicons nouvellement formés ne sont pas éliminés, car l'enzyme AmpErase est désactivée une fois exposée à une température supérieure à 55 °C.

Le master mix **cobas**® CMV contient une sonde de détection spécifique aux séquences cibles de CMV et une sonde spécifique au DNA-QS. Les sondes sont marquées au moyen de fluorophores rapporteurs spécifiques des cibles permettant la détection simultanée de cible de CMV et de DNA-QS dans deux canaux cibles différents^{24,25}. Le signal fluorescent des sondes intactes est supprimé par un fluorophore quencher. Lors de l'étape d'amplification par PCR, l'hybridation de la sonde aux matrices d'ADN monocaténaire spécifiques entraîne un clivage par l'activité nucléase 5' à 3' de l'ADN polymérase, ce qui conduit à une séparation du fluorophore rapporteur et du fluorophore quencher et à la génération d'un signal fluorescent. À chaque cycle PCR, des quantités croissantes de sondes clivées sont générées et le signal cumulatif du fluorophore rapporteur est intensifié simultanément. La détection et la discrimination en temps réel des produits PCR sont effectuées en mesurant la fluorescence des fluorophores rapporteurs libérés pour les cibles virales et le DNA-QS.

Réactifs et matériel

Réactifs et contrôles cobas® CMV

Le matériel fourni pour le test cobas® CMV est décrit dans le Tableau 1. Le matériel nécessaire mais non fourni est décrit du Tableau 2 au Tableau 4, ainsi qu'au Tableau 9 et au Tableau 11.

Tout réactif ou contrôle non ouvert doit être stocké conformément aux recommandations décrites du Tableau 1 au Tableau 4.

Tableau 1 cobas® CMV

(CMV)

Conserver à 2-8 °C

Cassette de 192 tests (P/N 09040897190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 192 tests
Solution de protéinase (PASE)	Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % de protéinase, glycérol EUH210 : Fiche de sécurité disponible sur demande. EUH208 : Contient de la subtilisine. Peut produire une réaction allergique.	22,3 mL
Standard de quantification d'ADN (DNA-QS)	Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, < 0,001 % de construction d'ADN non-CMV contenant un site de liaison aux amorces non-CMV et un site unique de liaison à la sonde (ADN non infectieux), < 0,002 % d'ARN Poly rA (synthétique), < 0,1 % d'azoture de sodium	21,2 mL
Tampon d'éluion (EB)	Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	21,2 mL
Réactif 1 de master mix (MMX-R1)	Acétate de manganèse, hydroxyde de potassium, < 0,1 % d'azoture de sodium	7,5 mL
Réactif 2 du master mix CMV (CMV MMX-R2)	Tampon de tricine, acétate de potassium, < 18 % de sulfoxyde de diméthyle, glycérol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de CMV, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de standard de quantification, < 0,01 % de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques au CMV et au standard de quantification CMV, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,01 % d'ADN polymérase Z05D, < 0,10% d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracile-N-glycosylase), < 0,1 % d'azoture de sodium	9,7 mL

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

Conserver à 2-8 °C

À utiliser avec le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure (P/N 09040919190)

À utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4 (P/N 07001037001 ou P/N 09040919190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle positif bas de CMV (CMV L(+))C	< 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique de CMV encapsulé dans la protéine d'enveloppe bactériophage lambda, plasma humain normal (ADN du CMV non détectable par les méthodes de PCR) <0,1 % de conservateur ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	 <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée. 55965-84-9 Masse réactionnelle de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1).</p>
Contrôle positif haut de CMV (CMV H(+))C	< 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique de CMV encapsulé dans la protéine d'enveloppe bactériophage lambda, plasma humain normal (ADN du CMV non détectable par les méthodes de PCR) <0,1 % de conservateur ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	 <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée. 55965-84-9 Masse réactionnelle de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1).</p>

* Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

** Substances ou mélanges dangereux.

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

Conserver à 2-8 °C

À utiliser avec le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure (P/N 09051554190)

À utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4 (P/N 07002220190 et P/N 09051554190)

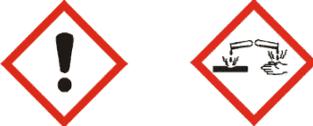
Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle négatif de plasma sanguin humain normal (NHP-NC)	Plasma humain normal (ADN du CMV non détectable par les méthodes de PCR) 0,1 % de conservateur ProClin® 300**	16 mL (16 × 1 mL)	 <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.</p> <p>P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.</p> <p>P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail.</p> <p>P280 : Porter des gants de protection.</p> <p>P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.</p> <p>P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.</p> <p>P501 : Éliminer le contenu/réceptacle dans une installation d'élimination des déchets agréée.</p> <p>55965-84-9 Masse réactionnelle de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1).</p>

* Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

** Substances ou mélanges dangereux.

Réactifs cobas® omni pour préparation des échantillons

Tableau 4 cobas® omni pour préparation des échantillons

Réactifs	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997546190)	Particules magnétiques de verre, tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	480 tests	Sans objet
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	4 × 875 mL	Sans objet
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997538190)	43 % (m/m) de thiocyanate de guanidinium**, 5 % (m/v) de polidocanol**, 2 % (m/v) de dithiothréitol**, citrate de sodium dihydraté EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.	4 × 875 mL	 <p>DANGER</p> <p>H302 + H332 : Nocif en cas d'ingestion ou par inhalation. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. P303 + P361 + P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau. P304 + P340 + P310 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P305 + P351 + P338 + P310 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Conserver à 15-30 °C (P/N 06997503190)	Citrate de sodium dihydraté, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	4,2 L	Sans objet

* Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

** Substances ou mélanges dangereux.

Conditions de conservation des réactifs

Les réactifs doivent être stockés et manipulés comme spécifié dans le Tableau 5, le Tableau 6 et le Tableau 7.

Lorsque les réactifs ne sont pas chargés sur le système **cobas**® 5800 ou les systèmes **cobas**® 6800/8800, ils doivent être stockés à la température spécifiée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Stockage des réactifs (lorsque le réactif n'est pas sur le système)

Réactif	Température de stockage
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

Conditions de manipulation des réactifs pour le système **cobas**® 5800 et les systèmes **cobas**® 6800/8800

Les réactifs chargés sur le système **cobas**® 5800 ou les systèmes **cobas**® 6800/8800 sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée et appliquée par le système. Le système ne permet l'utilisation des réactifs que si toutes les conditions de manipulation des réactifs indiquées dans le Tableau 6, le Tableau 7 et le Tableau 8 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. La stabilité de kit ouvert et le nombre d'utilisations du kit pour les réactifs spécifiques au test sont des informations accessibles via l'interface utilisateur des systèmes.

Tableau 6 Conditions de péremption des réactifs surveillées et appliquées par le système **cobas**® 5800

Réactif	Stabilité de kit ouvert	Nombre d'utilisations du kit	Stabilité à bord
cobas ® CMV	90 jours à partir de la première utilisation	40	36 jours à partir du chargement
cobas ® CMV Control Kit	Flacon à usage unique	8	36 jours à partir du chargement
cobas ® NHP Negative Control Kit	Flacon à usage unique	16	36 jours à partir du chargement

Tableau 7 Conditions de péremption des réactifs surveillées et appliquées par les systèmes **cobas**® 6800/8800

Réactif	Stabilité de kit ouvert	Nombre d'utilisations du kit	Stabilité à bord (à bord, en dehors du réfrigérateur)
cobas ® CMV	90 jours à partir de la première utilisation	40	40 heures à partir du chargement
cobas ® CMV Control Kit	Flacon à usage unique	8	8 heures à partir du chargement
cobas ® NHP Negative Control Kit	Flacon à usage unique	16	10 heures à partir du chargement

Le Tableau 8 indique la stabilité de kit ouvert des réactifs **cobas® omni**. Avant chaque run, le système vérifie la stabilité de kit ouvert et s'assure que le volume de remplissage est suffisant. Par conséquent, aucun nombre d'utilisations du kit ou stabilité à bord n'est affecté(e) à ces réactifs.

Tableau 8 Conditions de péremption des réactifs **cobas® omni** surveillées et appliquées par les systèmes **cobas® 5800/6800/8800**

Réactif	Stabilité de kit ouvert
cobas® omni Lysis Reagent	30 jours à partir du chargement
cobas® omni MGP Reagent	30 jours à partir de la première utilisation
cobas® omni Specimen Diluent	30 jours à partir du chargement
cobas® omni Wash Reagent	30 jours à partir du chargement

Matériel supplémentaire nécessaire pour les systèmes **cobas® 5800/6800/8800**

Tableau 9 Matériel à utiliser sur les systèmes **cobas® 5800/6800/8800**

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

Tableau 10 Consommables à utiliser sur le système **cobas® 5800***

Sac à déchets solides ou sac à déchets solides avec insert
Portoir S de tubes à 16 positions complet
Portoir de racks à 5 positions

* Pour consulter les numéros de pièces, se reporter à l'Assistance Utilisateur du système **cobas® 5800**.

Tableau 11 Consommables à utiliser sur les systèmes **cobas® 6800/8800***

Matériel
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Sac à déchets solides et réservoir à déchets solides ou sac à déchets solides avec insert et kit tiroir
STD-Rack. re-run R001-R025 PINK

* Pour consulter l'ensemble des messages système, se reporter à l'Assistance Utilisateur des systèmes **cobas® 6800/8800**.

Instruments et logiciels nécessaires

Le logiciel du système **cobas**® 5800, le logiciel des systèmes **cobas**® 6800/8800 et les fichiers d'analyse **cobas**® CMV (ASAP) pour les systèmes **cobas**® 5800/6800/8800 doivent être installés.

Pour le système **cobas**® 5800 et les systèmes **cobas**® 6800/8800 avec la version de logiciel 2.0 ou supérieure, le logiciel x800 Data Manager et le PC (ou serveur) sont fournis avec le système.

Pour les systèmes **cobas**® 6800/8800 avec la version de logiciel 1.4, le serveur IG (Instrument Gateway) est fourni avec le système.

Tableau 12 Instrumentation

Équipement	P/N
Système cobas ® 5800	08707464001
Système cobas ® 6800	05524245001 et 06379664001
Système cobas ® 8800	05412722001 et 09575154001
Module de chargement des échantillons les systèmes cobas ® 6800/8800	06301037001 et 09936882001

Se reporter à l'Assistance Utilisateur du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800 pour obtenir plus d'informations.

Précautions et conditions de manipulation

Avertissements et précautions

Comme pour le déroulement de tout test, de bonnes pratiques de laboratoire sont indispensables pour assurer la qualité de cette analyse. Du fait de la sensibilité élevée de ce test, il est indispensable d'éviter toute contamination des réactifs et des mélanges d'amplification.

- Destiné uniquement au diagnostic *in vitro*.
- L'utilisation de cobas® CMV pour le dépistage du CMV dans le sang ou les produits sanguins n'a pas été évaluée.
- Tous les échantillons de patient doivent être manipulés comme s'ils étaient infectieux, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, telles que celles mentionnées dans Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ainsi que dans le document M29-A4 du CLSI^{26, 27}. Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test cobas® CMV et des systèmes cobas® 5800/6800/8800 doit effectuer cette procédure.
- Tout produit d'origine humaine doit être considéré comme potentiellement infectieux et doit être manipulé selon les précautions universelles. En cas d'éclaboussures, désinfecter immédiatement avec une solution fraîchement préparée contenant 0,5 % d'hypochlorite de sodium ou de potassium dans de l'eau distillée ou déionisée ou suivre les procédures locales appropriées.
- Le cobas® CMV Control Kit et le cobas® NHP Negative Control Kit contiennent du plasma dérivé du sang humain. Le matériel source a été testé par les méthodes de PCR et l'ADN du CMV n'a pas pu être détecté. Toutefois, aucune méthode de test connue ne peut garantir avec une certitude absolue que des produits dérivés de sang humain sont exempts de tout risque de transmission d'agents infectieux.
- **Ne pas congeler le sang total ni tout échantillon stocké dans des tubes primaires.**
- Utiliser uniquement les consommables nécessaires fournis ou indiqués afin d'assurer des performances de test optimales.
- Les fiches de sécurité (ou SDS pour Safety Data Sheets) sont disponibles sur demande auprès de votre représentant Roche local.
- Suivre rigoureusement les procédures et les directives fournies pour assurer le bon déroulement du test. Tout écart par rapport aux procédures et directives peut affecter les performances du test.
- Il existe un risque de résultats faux positifs si l'interférence des échantillons n'est pas correctement contrôlée lors de la manipulation et du traitement des échantillons.
- **Éviter tout contact entre le cobas® omni Lysis Reagent, qui contient du thiocyanate de guanidine, et une solution d'hypochlorite de sodium ou de potassium ou d'autres produits hautement réactifs tels que les acides ou les basiques. Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.** En cas de déversement de liquide contenant du chlorhydrate de guanidine, nettoyer avec du détergent de laboratoire adéquat et de l'eau. Si le liquide déversé contient des agents potentiellement infectieux, nettoyer la zone affectée **D'ABORD** avec du détergent de laboratoire et de l'eau, puis avec de l'hypochlorite de sodium ou de potassium à 0,5 %.
- Informez votre autorité locale compétente et votre fabricant responsable au sujet de tout incident grave pouvant survenir lors de l'utilisation de ce test.

Manipulation des réactifs

- Manipuler tous les réactifs, contrôles et échantillons selon les bonnes pratiques de laboratoire afin d'éviter une interférence des échantillons ou des contrôles.
- Avant utilisation, inspecter visuellement chaque cassette de réactifs, diluant, réactif de lyse et réactif de lavage pour détecter tout signe de fuite. En présence de fuite, ne pas utiliser ce matériel pour le test.
- Le **cobas® omni** Lysis Reagent contient du thiocyanate de guanidine, un produit chimique dangereux. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure.
- Les kits de test **cobas® CMV**, le **cobas® omni** MGP Reagent et le **cobas® omni** Specimen Diluent contiennent de l'azoture de sodium en tant que conservateur. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure. Si ces réactifs sont renversés, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.
- Jeter tout le matériel qui a été en contact avec les échantillons et réactifs conformément à la réglementation nationale, fédérale, régionale et locale.

Bonnes pratiques de laboratoire

- Ne pas pipeter à la bouche.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones de travail désignées.
- Porter des gants de laboratoire, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection lors de la manipulation d'échantillons et de réactifs. Les gants doivent être changés entre la manipulation d'échantillons et la manipulation de kits **cobas® CMV** et de réactifs **cobas® omni** afin d'éviter toute contamination. Éviter la contamination des gants lors de la manipulation des échantillons et des contrôles.
- Bien se laver les mains après la manipulation d'échantillons et de réactifs de test, et après le retrait des gants.
- Nettoyer et désinfecter soigneusement tous les plans de travail du laboratoire avec une solution fraîchement préparée d'hypochlorite de sodium ou de potassium à 0,5 % dans de l'eau distillée ou déionisée. Puis essuyer les surfaces avec de l'éthanol à 70 %.
- En cas d'éclaboussures sur les instruments **cobas® 5800/6800/8800**, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur du système **cobas® 5800** ou des systèmes **cobas® 6800/8800** afin de nettoyer et de décontaminer correctement les surfaces du ou des instruments.

Prélèvement, transport et conservation des échantillons

REMARQUE : manipuler tous les échantillons et contrôles comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux.

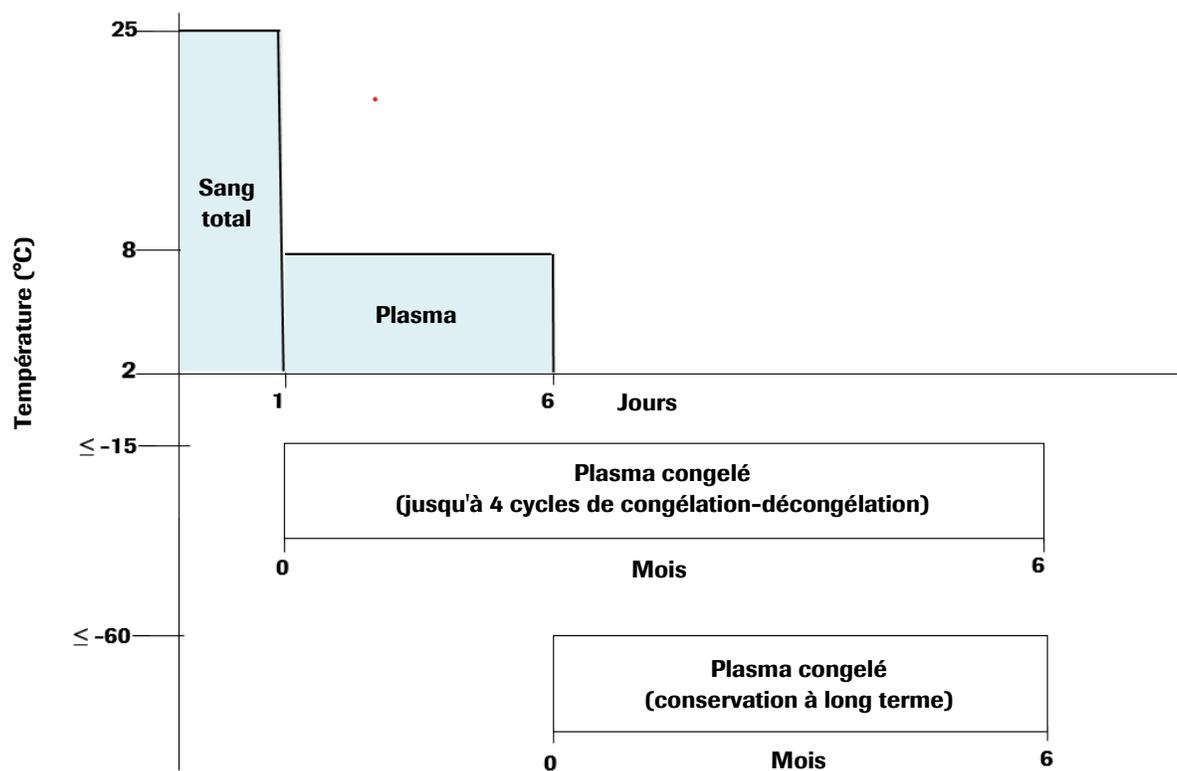
Conserver tous les échantillons aux températures indiquées

La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

En cas d'utilisation d'échantillons congelés dans des tubes secondaires, mettre les échantillons à température ambiante (15 à 30 °C) jusqu'à ce qu'ils soient complètement décongelés, puis les mélanger brièvement (par exemple agiter au vortex pendant 3 à 5 secondes) et les centrifuger pour regrouper le volume échantillon complet au fond du tube.

Échantillons

- Le sang total doit être prélevé dans des tubes de préparation du plasma BD Vacutainer® PPT™ pour les méthodes de tests de diagnostic moléculaire ou dans des tubes stériles avec de l'EDTA comme anticoagulant. Suivre les instructions du fabricant des tubes de prélèvement d'échantillons. Consulter le Figure 1.
- Le sang total prélevé dans des tubes de préparation du plasma BD Vacutainer® PPT™ pour les méthodes de tests de diagnostic moléculaire ou dans des tubes stériles avec de l'EDTA comme anticoagulant peut être conservé et/ou transporté à une température comprise entre 2 °C et 25 °C pendant 36 heures maximum lorsqu'il est immédiatement séparé et testé et qu'il n'est pas conservé comme plasma EDTA séparé.
- Les échantillons de plasma séparés du sang total dans les 24 heures suivant le prélèvement peuvent être conservés et/ou transportés pendant 6 jours au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 6 mois au maximum à une température de $-20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Pour la conservation à long terme, jusqu'à une durée de 6 mois, des températures de $-75\text{ °C} \pm 15\text{ °C}$ sont recommandées.
- Les échantillons de plasma sont stables pendant un maximum de quatre cycles de congélation/décongélation lorsqu'ils sont conservés à une température $\leq -18\text{ °C}$.
- Si les échantillons sont expédiés, ils doivent être emballés et étiquetés conformément aux réglementations nationales et internationales sur le transport d'échantillons et d'agents étiologiques.

Figure 1 Conditions de stockage des échantillons

Remarque : le sang total prélevé dans des tubes de préparation du plasma BD Vacutainer® PPT™ pour les méthodes de tests de diagnostic moléculaire ou dans des tubes stériles avec de l'EDTA comme anticoagulant peut être conservé et/ou transporté à une température comprise entre 2 °C et 25 °C pendant 36 heures au maximum avant la préparation du plasma, mais le plasma séparé ne peut alors pas être stocké plus longtemps et doit être analysé directement.

Instructions d'utilisation

Notes de procédure

- Ne pas utiliser les réactifs du test **cobas**® CMV, le **cobas**® CMV Control Kit, du **cobas**® NHP Negative Control Kit, ni les réactifs **cobas**® **omni** après leur date de péremption.
- Ne pas réutiliser les consommables. Ils sont destinés à un usage unique.
- Le test **cobas**® CMV peut être exécuté avec un volume minimal d'échantillon de 500 µL dont 350 µL sont traités.

Exécution du test **cobas**® CMV sur les systèmes **cobas**® 5800/6800/8800

- Le fonctionnement des instruments est décrit en détail dans l'Assistance Utilisateur du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800.
- Se reporter à l'Assistance Utilisateur du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800 pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.
- S'assurer que les étiquettes à codes-barres des échantillons figurant sur les tubes échantillon sont visibles à travers les ouvertures latérales des racks d'échantillons RD5 ou MPA. Se reporter à l'Assistance Utilisateur du système **cobas**® 5800 ou des systèmes **cobas**® 6800/8800 pour consulter les spécifications relatives aux codes-barres appropriés et obtenir des informations supplémentaires sur le chargement des tubes échantillon.
- La Figure 2 et la Figure 3 résument la procédure.

Figure 2 cobas® CMV : procédure du test sur le système cobas® 5800

1	Se connecter au système
2	Chargement des échantillons sur le système <ul style="list-style-type: none"> • Charger les racks d'échantillons sur le système • Le système se prépare automatiquement • Demander des tests
3	Recharger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système <ul style="list-style-type: none"> • Charger la ou les cassettes de réactifs spécifique(s) au test • Charger les mini-racks de contrôles • Charger les embouts de traitement • Charger les embouts d'élution • Charger les plaques de traitement • Charger les plaques à déchets liquides • Charger les plaques d'amplification • Charger la cassette MGP • Recharger le diluant de spécimen • Recharger le réactif de lyse • Recharger le réactif de lavage
4	Démarrer le run en sélectionnant le bouton de démarrage du traitement sur l'interface utilisateur ; tous les runs suivants démarreront automatiquement s'ils ne sont pas reportés manuellement
5	Consulter et exporter les résultats
6	Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement Nettoyer l'instrument <ul style="list-style-type: none"> • Décharger les mini-racks de contrôle vides • Décharger la ou les cassettes de réactifs spécifique(s) au test vide(s) • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Figure 3 cobas® CMV : procédure du test sur les systèmes cobas® 6800/8800

1	<p>Se connecter au système</p> <p>Appuyer sur « Démarrer » pour préparer le système</p> <p>Demander des tests</p>
2	<p>Recharger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charger la cassette de réactifs spécifique au test • Charger les cassettes de contrôles • Charger les embouts de pipette • Charger les plaques de traitement • Charger le réactif MGP • Charger les plaques d'amplification • Recharger le diluant de spécimen • Recharger le réactif de lyse • Recharger le réactif de lavage
3	<p>Chargement des échantillons sur le système</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charger les racks d'échantillons et les racks pour embouts bouchés dans le module de chargement des échantillons • Confirmer que les échantillons ont été acceptés dans le module de transfert
4	<p>Démarrer le run en sélectionnant le bouton « Démarrer manuellement » sur l'interface utilisateur ou le faire démarrer automatiquement après 120 minutes ou si la série est pleine</p>
5	<p>Consulter et exporter les résultats</p>
6	<p>Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement</p> <p>Nettoyer l'instrument</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décharger les cassettes de contrôles vides • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Résultats

Le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 déterminent automatiquement la concentration de l'ADN du CMV dans les échantillons et les contrôles. La concentration d'ADN du CMV est exprimée en Unités Internationales par millilitre (UI/mL).

Contrôle qualité et validité des résultats sur le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure

- Un contrôle négatif cobas® NHP Negative Control [(-) C] et deux contrôles positifs cobas® CMV Positive Control, un contrôle positif bas [CMV L(+)C] et un contrôle positif haut [CMV H(+)C], sont traités au moins toutes les 72 heures et avec chaque nouveau lot de kits. Des contrôles positifs et/ou négatifs plus fréquents peuvent être prévus en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale.
- Les résultats des contrôles sont indiqués dans l'application « Contrôles ».
- Dans le logiciel et/ou le rapport, consulter les alertes pour s'assurer de la validité des résultats de tests correspondants (se référer à l'Assistance Utilisateur du x800 Data Manager pour une « Liste des messages »).
- Les contrôles sont marqués par « Valid » dans la colonne « Résultat du contrôle » si la cible respective des contrôles est signalée valide. Les contrôles sont marqués par « Invalid » dans la colonne « Résultat de contrôle » si la cible respective des contrôles est signalée invalide.
- Les contrôles marqués par « Invalide » sont accompagnés d'un symbole d'alerte dans la colonne « Alertes ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide du contrôle, notamment des informations sur les alertes.
- Si l'un des contrôles est invalide, une répétition du test est requise pour tous les contrôles et tous les échantillons associés.

La validation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel de l'instrument en fonction des résultats des contrôles.

REMARQUE : à la livraison, le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure sont paramétrés pour effectuer un ensemble de contrôles (positifs et négatifs) à chaque run, mais il est possible de configurer une fréquence inférieure allant jusqu'à toutes les 72 heures, en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale. Merci de contacter votre ingénieur de service Roche et/ou l'assistance technique Roche pour plus d'informations.

Contrôle qualité et validité des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4

- Un contrôle négatif cobas® NHP Negative Control [(-) C] et deux contrôles positifs cobas® CMV Positive Control, un contrôle faiblement positif [CMV L(+)] et un contrôle fortement positif [CMV H(+)]C], sont traités avec chaque série.
- Dans le logiciel et/ou dans le rapport, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité de la série.
- Tous les messages sont décrits dans l'Assistance Utilisateur des systèmes cobas® 6800/8800.
- La série est valide si aucune alerte n'apparaît pour tous les contrôles. Si la série est invalide, une répétition du test la série complète est requise.

La validation des résultats est effectuée automatiquement par le logiciel de l'instrument en fonction des résultats des contrôles.

Alertes de contrôle sur les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4

Tableau 13 Alertes de contrôle pour les contrôles négatifs et positifs

Contrôle négatif	Alerte	Résultat	Interprétation
(-) C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalid	Résultat invalide ou le résultat de titre calculé pour le contrôle négatif n'est pas négatif.
Contrôle positif	Alerte	Résultat	Interprétation
CMV L (+) C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalid	Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle positif bas se situe en dehors du domaine théorique.
CMV H (+) C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalid	Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle positif haut se situe en dehors du domaine théorique.

Interprétation des résultats pour les systèmes cobas® 5800/6800/8800

Pour une série valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel du système cobas® 5800 et des systèmes cobas® 6800/8800 et/ou dans les rapports. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Une série valide peut comporter des résultats d'échantillon valides et invalides.

Tableau 14 Résultats cibles pour l'interprétation des résultats cibles individuels

Résultats	Interprétation
Target Not Detected	ADN de CMV non détecté. Enregistrer les résultats comme suit : « CMV non détecté ».
< Titer Min	Le titre calculé se situe sous la limite de quantification inférieure (LLOQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « CMV détecté, inférieur à (titre min) ». Titre min = 34,5 UI/mL
Titer	Le titre calculé se situe dans le domaine de linéarité du test : supérieur ou égal au titre min. et inférieur ou égal au titre max. Enregistrer les résultats comme suit : « (Titre) de CMV détecté ».
> Titer Max ^a	Le titre calculé se situe au-dessus de la limite de quantification supérieure (ULOQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « CMV détecté, supérieur à (titre max) ». Titre max = 1,0E+07 UI/mL

^a Un résultat d'échantillon « > Titer Max » correspond à des échantillons positifs pour le CMV dont les titres sont supérieurs à la limite supérieure de quantification (ULOQ). Si l'on désire obtenir un résultat quantitatif, l'échantillon d'origine doit être dilué dans du plasma humain prélevé sur EDTA négatif pour CMV et l'analyse doit être répétée. Multiplier le résultat enregistré par le coefficient de dilution.

Interprétation des résultats sur le système cobas® 5800 et les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 2.0 ou supérieure

Les résultats des échantillons sont indiqués dans l'application « Résultats » du logiciel.

Pour une série de contrôles valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Les échantillons associés à une série de contrôles valide sont marqués par « Valide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si tous les résultats de cibles de contrôle sont signalés valides. Les échantillons associés à l'échec d'une série de contrôles sont marqués par « Invalide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si tous les résultats de cibles de contrôle sont signalés invalides.
- Si les contrôles associés à un résultat d'échantillon sont invalides, une alerte spécifique est ajoutée au résultat d'échantillon comme suit :
 - Q05D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle positif invalide
 - Q06D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle négatif invalide
- Les valeurs de la colonne « Résultats » pour un résultat de cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 14 ci-dessus.
- Si une ou plusieurs cibles d'échantillon sont marquées par « Invalide », le logiciel indique une alerte dans la colonne « Alertes ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide de la ou des cibles d'échantillon, notamment des informations sur les alertes.

Interprétation des résultats sur les systèmes cobas® 6800/8800 avec la version du logiciel 1.4

Pour une série valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel des systèmes cobas® 6800/8800 et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Les échantillons sont marqués d'un « Yes » dans la colonne « Valide » si tous les résultats demandés pour la cible ont donné des résultats valides.
Les échantillons marqués d'un « No » dans la colonne « Valide » peuvent nécessiter une interprétation et une action supplémentaires.
- Les valeurs de résultat de cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 14 ci-dessus.

Limitations procédurales

- Le test cobas® CMV a été évalué uniquement pour être utilisé conjointement au cobas® CMV Control Kit, au cobas® NHP Negative Control Kit, au cobas® omni MGP Reagent, au cobas® omni Lysis Reagent, au cobas® omni Specimen Diluent et au cobas® omni Wash Reagent sur les systèmes cobas® 5800/6800/8800.
- La fiabilité des résultats dépend du suivi correct des procédures de prélèvement, stockage et manipulation des échantillons.
- Ce test a été validé pour être utilisé exclusivement avec du plasma EDTA. L'analyse d'autres types d'échantillons avec le cobas® CMV peut aboutir à des résultats inexacts. Les mesures de charge virale du plasma ne sont pas directement comparables à celles d'autres types d'échantillons.
- La quantification de l'ADN du CMV peut être affectée par les méthodes de collecte d'échantillons, les facteurs relatifs aux patients (c'est-à-dire l'âge, la présence de symptômes) et/ou le stade de l'infection.
- Des mutations au niveau des régions hautement conservées du gène de l'ADN polymérase du CMV (UL54) couvertes par le cobas® CMV peuvent affecter la liaison des amorces et/ou des sondes et entraîner une sous-quantification du virus ou l'échec de la détection du virus. Le cobas® CMV limite ce risque, grâce à l'utilisation d'amorces d'amplification redondantes.
- En raison des différences inhérentes à chaque technologie, il est recommandé aux utilisateurs, avant de passer d'une technologie à l'autre, de mener des études de corrélation de méthodes au sein de leur laboratoire afin de caractériser les différences entre les diverses technologies. Les utilisateurs doivent suivre leurs propres politiques/procédures.
- Le cobas® CMV ne doit pas servir de test de dépistage du CMV dans le sang ou les produits sanguins et n'a pas été évalué en tant que test diagnostique pour confirmer la présence d'une infection par le CMV.

Évaluation des performances non cliniques

Équivalence des systèmes

L'équivalence des systèmes cobas® 5800, cobas® 6800 et cobas® 8800 a été démontrée au moyen d'études de performances. Les données présentées dans ces instructions d'utilisation indiquent des performances équivalentes pour tous les systèmes.

Caractéristiques clés des performances

Limite de détection (LoD)

Standard international de l'OMS

La limite de détection du cobas® CMV a été déterminée en analysant des dilutions en série du 1^{er} standard international de l'OMS pour l'ADN du Cytomégalovirus humain pour les analyses utilisant la technologie d'amplification de l'acide nucléique (1^{er} standard international de l'OMS pour le HCMV) obtenu auprès du NIBSC (code NIBSC : 09/162), dans du plasma EDTA humain négatif au CMV. Des panels de huit niveaux de concentration plus un échantillon blanc ont été testés sur trois lots de réactifs du cobas® CMV, lors de plusieurs runs, pendant plusieurs jours, par plusieurs opérateurs et sur plusieurs instruments.

Les résultats obtenus pour le plasma EDTA sont indiqués au Tableau 15. L'étude démontre que le cobas® CMV a détecté l'ADN du CMV à une concentration de 23 UI/mL ou plus avec un taux de succès ≥ 95 %.

Tableau 15 Limite de détection dans le plasma EDTA

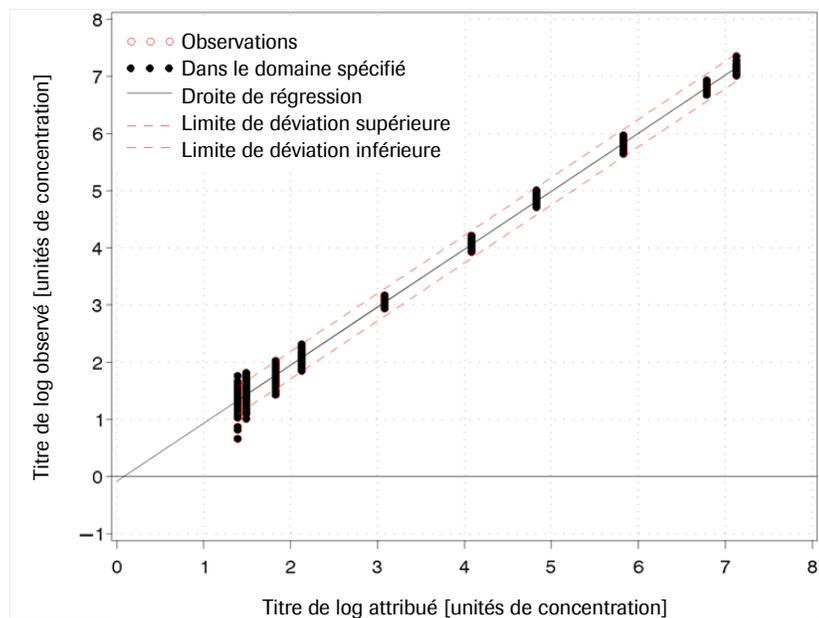
Concentration de titre d'entrée (ADN du CMV, UI/mL)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD à un taux de succès de 95 % par PROBIT	20,6 UI/mL Intervalle de confiance à 95 % : 17,9-24,3 UI/mL		

Domaine de linéarité

La linéarité du cobas® CMV a été évaluée à l'aide d'une série de dilutions constituée de 10 membres de panel avec des concentrations d'ADN du CMV, génotype gB-1, couvrant le domaine de linéarité du test ($2,45E+01$ UI/mL à $1,34E+07$ UI/mL). Chaque membre du panel a été testé en 48 réplicats sur trois lots de réactifs de test cobas® CMV et les résultats de l'étude sont présentés dans la Figure 4.

Il a été démontré que le cobas® CMV est linéaire de $2,45E+01$ UI/mL à $1,34E+07$ UI/mL.

Figure 4 Détermination du domaine de linéarité dans le plasma EDTA



Précision intra-laboratoire

La précision du test **cobas**® CMV a été déterminée en analysant des dilutions en série de virus en culture de titre élevé (Merlin, génotype gB-1) dans du plasma EDTA négatif pour le CMV. Dix niveaux de dilution ont été testés en 48 réplicats pour chaque niveau sur trois lots de réactifs de test **cobas**® CMV par trois opérateurs, sur trois instruments, pendant 12 jours. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test **cobas**® CMV sur des systèmes **cobas**® 6800/8800 entièrement automatisés. La précision indiquée plus bas prend donc en compte tous les aspects de la procédure de test. Les résultats sont présentés dans le Tableau 16.

Le **cobas**® CMV a présenté une précision élevée pour trois lots de réactifs testés sur une plage de concentration de 2,45E+01 UI/mL à 1,34E+07 UI/mL.

Tableau 16 Précision intra-laboratoire du **cobas**® CMV

Concentration nominale (UI/mL)	Concentration attribuée (UI/mL)	Plasma EDTA	Plasma EDTA	Plasma EDTA	Plasma EDTA
		Lot n° 1	Lot n° 2	Lot n° 3	Tous les lots
		ET	ET	ET	DS globale
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

Vérification des génotypes

Les performances du test **cobas**® CMV sur les génotypes de la glycoprotéine B du CMV ont été évaluées par :

- Vérification de la limite de détection pour les génotypes de la glycoprotéine B 2 à 4
- Vérification du domaine de linéarité pour les génotypes 2 à 4

Vérification de la limite de détection pour les génotypes de la glycoprotéine B gB-2, gB-3 et gB-4

Les surnageants de culture cellulaire du CMV pour trois génotypes différents de la glycoprotéine B (gB-2, gB-3 et gB-4) ont été dilués à trois niveaux de concentration différents dans du plasma EDTA négatif pour CMV. Le taux de succès a été déterminé avec 63 réplicats pour chaque niveau. Les tests ont été effectués avec trois lots de réactifs du test **cobas**® CMV. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17. Ces résultats démontrent que le **cobas**® CMV a détecté l'ADN du CMV pour trois génotypes différents à des concentrations de 34,5 UI/mL avec un taux de succès ≥ 95 %.

Tableau 17 Vérification de la limite de détection des géotypes de l'ADN du CMV

Géotype	17,25 UI/mL	17,25 UI/mL	17,25 UI/mL	34,5 UI/mL	34,5 UI/mL	34,5 UI/mL	51,75 UI/mL	51,75 UI/mL	51,75 UI/mL
	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)
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)

* Intervalle de confiance à 95 % unilatéral supérieur

Vérification du domaine de linéarité pour les géotypes gB-2, gB-3 et gB-4

La série de dilutions utilisée dans la vérification de l'étude de linéarité des géotypes du test **cobas**® CMV comprenait sept membres de panel couvrant le domaine de linéarité du test. Les tests ont été effectués avec deux lots de réactifs **cobas**® CMV ; 16 réplicats par niveau ont été testés dans du plasma EDTA.

Le domaine de linéarité du test **cobas**® CMV a été vérifié pour les trois géotypes (gB-2, gB-3 et gB-4).

Vérification des échantillons du CMV résistants aux médicaments

Les performances du test **cobas**® CMV sur les échantillons du CMV résistants aux médicaments ont été évaluées par :

- Vérification de la limite de détection pour les échantillons du CMV résistants aux médicaments (Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir ou Foscarnet)
- Vérification du domaine de linéarité pour les échantillons du CMV résistants aux médicaments (Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir ou Foscarnet)

Vérification de la limite de détection pour les échantillons du CMV résistants aux médicaments (Foscarnet ou Ganciclovir, Valganciclovir et Cidofovir)

Les surnageants de culture cellulaire pour deux échantillons différents du CMV résistants aux médicaments (Foscarnet ou Ganciclovir, Valganciclovir et Cidofovir) ont été dilués à trois niveaux de concentration différents dans du plasma EDTA négatif pour CMV. Le taux de succès a été déterminé avec 63 réplicats pour chaque niveau. Les tests ont été effectués avec trois lots de réactifs du test **cobas**® CMV. Les résultats sont présentés dans le Tableau 18. Ces résultats démontrent que le test **cobas**® CMV a détecté l'ADN du CMV pour deux échantillons différents résistants à Foscarnet ou Ganciclovir, Valganciclovir et Cidofovir à des concentrations de 34,5 UI/mL avec un taux de succès ≥ 95 %.

Tableau 18 Vérification de la limite de détection des échantillons du CMV résistants aux médicaments

Résistance aux médicaments	Site de mutation dans UL54	17,25 UI/mL	17,25 UI/mL	17,25 UI/mL	34,5 UI/mL	34,5 UI/mL	34,5 UI/mL	51,75 UI/mL	51,75 UI/mL	51,75 UI/mL
		Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)
Foscarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Intervalle de confiance à 95 % unilatéral supérieur

Vérification du domaine de linéarité pour les échantillons du CMV résistants aux médicaments (Foscarnet ou Ganciclovir, Valganciclovir et Cidofovir)

La série de dilutions utilisée dans la vérification de l'étude de linéarité des échantillons du CMV résistants aux médicaments pour le test **cobas**® CMV comprenait sept membres de panel couvrant le domaine de linéarité du test. Les tests ont été effectués avec deux lots de réactifs **cobas**® CMV ; 16 réplicats par niveau ont été testés dans du plasma EDTA.

Le domaine de linéarité du test **cobas**® CMV a été vérifié pour les deux échantillons du CMV résistants aux médicaments (Foscarnet ou Ganciclovir, Valganciclovir et Cidofovir).

Spécificité

La spécificité de **cobas**® CMV a été déterminée en analysant des échantillons de plasma EDTA négatifs pour le CMV issus de donneurs individuels. 608 échantillons de plasma EDTA individuels ont été testés avec deux lots de réactifs du test **cobas**® CMV. Tous les échantillons se sont révélés négatifs pour l'ADN du CMV. Dans le panel de test, la spécificité du test **cobas**® CMV était de 100 % (limite de confiance unilatérale à 95 % inférieure : 99,5 %).

Spécificité analytique

La spécificité analytique du test **cobas**® CMV a été évaluée en diluant un panel de microorganismes à une concentration de 1,00E+06 particules, copies, UI, équivalents génomiques ou UFC/mL avec du plasma EDTA positif pour l'ADN du CMV et du plasma EDTA négatif pour l'ADN du CMV. Les organismes spécifiques testés sont répertoriés dans le Tableau 19. Chaque membre du panel a été évalué avec le test **cobas**® CMV. Aucun des agents pathogènes non CMV n'a provoqué d'interférence avec les performances du test.

Tableau 19 Micro-organismes dont la réactivité croisée a été testée

Virus	Bactéries	Levure
Adénovirus de type 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Polyomavirus BK	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Virus d'Epstein-Barr	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Virus de l'hépatite B	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Virus de l'hépatite C	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Virus de l'herpès simplex de type 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Virus de l'herpès simplex de type 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Virus de l'herpès humain de type 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Virus de l'herpès humain de type 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Virus de l'herpès humain de type 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Virus de l'immunodéficience humaine 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Virus de l'immunodéficience humaine 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Papillomavirus humain	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
Virus JC	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Virus varicelle-zona	-	-

Spécificité analytique - substances interférentes

Des niveaux élevés de triglycérides (34,5 g/L), de bilirubine conjuguée (0,25 g/L), de bilirubine non conjuguée (0,25 g/L), d'albumine (58,7 g/L), d'hémoglobine (2,9 g/L) et d'ADN humain (2 mg/L) dans les échantillons ont été testés en présence et en l'absence d'ADN du CMV. Il a été démontré que les interférences endogènes testées n'ont pas d'effet sur les performances du test **cobas**® CMV.

L'impact de la présence de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique (LES), l'arthrite rhumatoïde (AR), ainsi que d'anticorps antinucléaires a été évalué en présence et en l'absence d'ADN du CMV. De plus, les composés médicamenteux répertoriés au Tableau 20 ont été testés à trois fois la C_{max} en présence et en l'absence d'ADN du CMV.

Il a été démontré qu'aucune substance potentiellement interférente n'affecte les performances du test.

Tableau 20 Composés médicamenteux dont l'interférence avec la quantification de l'ADN du CMV par le **cobas**® CMV a été testée

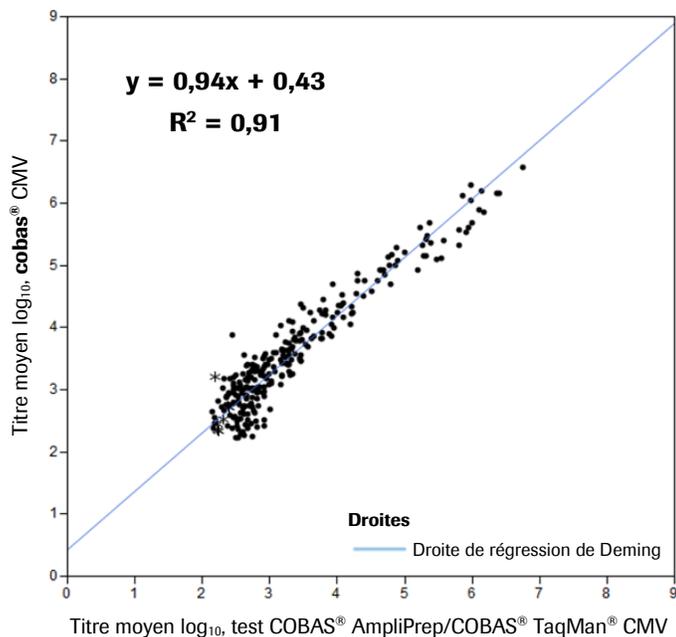
Catégorie de médicament	Nom du médicament générique	Nom du médicament générique
Antimicrobien	Céfotétan	Sulfaméthoxazole
Antimicrobien	Clavulanate de potassium	Ticarcilline disodique
Antimicrobien	Fluconazole	Triméthoprim
Antimicrobien	Pipéracilline	Vancomycine
Antimicrobien	Tazobactam de sodium	-
Composés pour le traitement de virus de l'herpès	Ganciclovir	Cidofovir
Composés pour le traitement de virus de l'herpès	Valganciclovir	Foscarnet
Immunosuppresseur	Azathioprine	Prednisone
Immunosuppresseur	Cyclosporine	Sirolimus
Immunosuppresseur	Évérolimus	Tacrolimus
Immunosuppresseur	Mofétilmycophénolate	-
Immunosuppresseur	Acide mycophénolique	-

Performances comparées au test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Les performances du test cobas® CMV ont été comparées à celles du test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV par analyse d'échantillons de plasma EDTA issus de patients infectés par le CMV. Au total, 275 échantillons de plasma EDTA testés en duplicats et représentant tous les génotypes du CMV, se sont révélés valides et à l'intérieur du domaine de quantification des deux tests. L'analyse de la régression de Deming a été réalisée.

Les résultats de la régression de Deming sont indiqués dans la Figure 5.

Figure 5 Analyse de régression comparative du test cobas® CMV et du test quantitatif CAP/CTM CMV



Échec complet du système

Le taux d'échec complet du système pour le test cobas® CMV a été déterminé en testant 100 répliquats de plasma EDTA dopés avec un échantillon clinique positif pour CMV. Ces échantillons ont été testés à une concentration d'environ $3 \times$ la LoD.

D'après les résultats de cette étude, tous les répliquats étaient valides et positifs pour la cible CMV. Le taux d'échec complet du système est donc de 0 % (intervalle de confiance à 95 % : 0-3,6 %).

Contamination croisée

Le taux de contamination croisée pour le test cobas® CMV a été déterminé en testant 240 répliquats d'un échantillon normal de plasma humain EDTA négatif pour CMV et 225 répliquats d'un échantillon de CMV de titre élevé à $1,00E+06$ UI/mL. Au total, cinq runs ont été exécutés avec des échantillons positifs et négatifs en configuration de damier.

Les 240 répliquats de l'échantillon négatif étaient tous négatifs, soit un taux de contamination croisée de 0 % (intervalle de confiance à 95 % : 0-1,5 %).

Évaluation des performances cliniques

Reproductibilité clinique

La reproductibilité du cobas® CMV a été évaluée dans du plasma EDTA sur le système cobas® 6800. Les tests de reproductibilité et de variabilité entre les lots ont été effectués sur 3 sites, à l'aide de 3 lots de réactifs. Deux opérateurs sur chaque site ont testé chaque lot de réactifs pendant 6 jours (3 jours pour l'opérateur 1 et 3 jours pour l'opérateur 2). Deux runs ont été réalisés chaque jour ; 3 réplicats de chaque membre de panel ont été réalisés pour chaque run. Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte pour estimer la variance totale. Les résultats d'évaluation sont présentés du Tableau 21 au Tableau 23 ci-dessous.

Tableau 21 ci-dessous présente la reproductibilité clinique du dosage à différents points dans le domaine de linéarité. Les contributions relatives de différents facteurs à la variance observée sont indiquées.

Tableau 21 Pourcentage attribuable de la variance totale (%VT), écart-type (ET) de précision totale et CV log-normal (%) de concentration d'ADN du CMV (\log_{10} UI/mL) par membre de panel positif

Conc. d'ADN du CMV attendue (\log_{10} UI/mL)	Conc. d'ADN du CMV moyenne ^a observée (\log_{10} UI/mL)	Nb de tests ^b	Lot %VT ^c (CV%) ^e ET ^d	Site %VT ^c (CV%) ^e ET ^d	Opérateur/jour %VT ^c (CV%) ^e ET ^d	Run %VT ^c (CV%) ^e ET ^d	Intra-run %VT ^c (CV%) ^e ET ^d	Précision totale ET ^f	Précision totale (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

Remarque : le tableau inclut uniquement les résultats présentant une charge virale détectable.

^a Calculée à l'aide de la procédure SAS MIXED.

^b Nombre de tests valides avec charge virale détectable.

^c %VT = Pourcentage de contribution à la variance totale.

^d Calculé à l'aide du composant de variance à partir de la procédure SAS MIXED.

^e CV% = Coefficient de variation en pourcentage log-normal = $\frac{\text{rac}(10^{[ET^2 \times \ln(10)]} - 1)}{10} \times 100$.

^f Calculé à l'aide de la variabilité totale à partir de la procédure SAS MIXED.

^g Calculé à l'aide de la variabilité totale à partir de la procédure SAS MIXED.

ADN = acide désoxyribonucléique ; CMV = cytomégalovirus ; Conc. = concentration ; ET = écart-type ; rac = racine carrée ; Nb = nombre

Tableau 22 ci-dessous présente la différence de charge virale détectable estimée pour chaque membre de panel positif. L'écart détectable peut être utilisé pour évaluer les modifications statistiquement pertinentes dans la charge virale du patient lors de mesures en série.

Tableau 22 Différence de charge virale détectable par membre de panel positif

Conc. d'ADN du CMV attendue (log ₁₀ UI/mL)	Conc. d'ADN du CMV moyenne observée (log ₁₀ UI/mL)	Nb de tests ^a	Écart-type de précision totale (log ₁₀ UI/mL)	Écart-type de différence entre deux mesures ^b	LC 95 % ^c (±log ₁₀ UI/mL)	Écart détectable ^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

Remarque : le tableau inclut uniquement les résultats présentant une charge virale détectable. La limite de quantification inférieure (LLOQ) pour le dosage est de 3,45E+01 UI/mL et la limite de quantification supérieure (ULOQ) est de 1,0E+07 UI/mL.

^a Nombre de tests valides avec charge virale détectable.

^b Écart-type de différences entre deux mesures = $\text{rac}(2 \times (\text{écart-type de précision totale})^2)$.

^c LC 95 % = limite de confiance = $1,96 \times \text{écart-type de différence entre deux mesures}$.

^d Écart détectable = $10^{(1,96 \times \text{rac}(2 \times (\text{écart-type total})^2))}$.

ADN = acide désoxyribonucléique ; CMV = cytomégalovirus ; Nb = nombre ; rac = racine carrée.

Le Tableau 23 ci-dessous présente les résultats de reproductibilité pour le membre de panel négatif pour le système cobas® 6800.

Tableau 23 Résultats de reproductibilité pour le membre de panel négatif

Concentration d'ADN de CMV attendue	Nombre de tests valides	Résultats positifs	Résultats négatifs	Pourcentage de corrélation négative ^a	IC exact à 95 % ^b
Négatif	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Pourcentage de corrélation négative = $(\text{nombre de résultats négatifs} / \text{total de tests valides dans le membre de panel négatif}) \times 100 \%$.

^b Calculé à l'aide de la méthode d'intervalle de confiance binomial exact de Clopper-Pearson.

ADN = acide désoxyribonucléique ; CMV = cytomégalovirus ; IC = intervalle de confiance.

Évaluation des performances cliniques : population ayant subi une greffe d'organe solide

Cette étude a été conçue pour évaluer la concordance clinique entre le cobas® CMV et le test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV (désigné par TaqMan® CMV) au sein d'une population ayant subi une greffe d'organe solide. Les échantillons de plasma EDTA congelés résiduels prélevés de façon prospective sur des receveurs de transplantation rénale participant à une phase 2a d'essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo d'un régime prophylactique anti-CMV ont été testés. Les régions cibles du dosage ont été séquencées pour les échantillons présentant un décalage > 0,5 log₁₀ UI/mL entre les deux dosages, ainsi qu'un ensemble représentatif d'échantillons sans décalage de mesure. Les séquences associées à un décalage moyen > 0,9 log₁₀ UI/mL ont été définies comme « impactantes ». Seules les séquences impactantes affectant les cibles pour le test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV ont été identifiées.

Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le Tableau 24.

Tableau 24 Caractéristiques démographiques et cliniques de référence des sujets ayant subi une greffe d'organe solide

Caractéristiques	Groupes	Statistiques
Nombre de sujets	Total, N	107
Âge (ans)	Moyenne ± ET	49 ± 13,6
Âge (ans)	Médiane	50
Âge (ans)	Intervalle	18-76
Sexe, n (%)	Homme	74 (69,2 %)
Sexe, n (%)	Femme	33 (30,8 %)
Ethnie, n (%)	Hispanique/Latino	10 (9,3 %)
Ethnie, n (%)	Non hispanique/Non latino	91 (85,0 %)
Ethnie, n (%)	Inconnu	6 (5,6 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Asiatique	1 (0,9 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Noire/Afro-américaine	16 (15,0 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Blanche	88 (82,2 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Autre	2 (1,9 %)
Induction de l'immunosuppression, n (%)	Oui	26 (24,3 %)
Induction de l'immunosuppression, n (%)	Non	81 (75,7 %)
Groupe d'étude, n (%)	Régime prophylactique anti-CMV	53 (49,5 %)
Statut sérologique CMV, n (%)	Donneur positif, receveur négatif	107 (100,0 %)

Remarque : la catégorie Inconnu indique les sujets dont les informations correspondantes sont indisponibles ou non rapportées.

CMV = cytomégalovirus, ET = écart-type.

Concordance clinique de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Corrélation de référence

Tableau 25 au Tableau 28 ci-dessous affichent les résultats de l'analyse de concordance entre le cobas® CMV et le TaqMan® CMV à l'aide des seuils : TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 UI/mL, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 UI/mL et < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 UI/mL, respectivement des échantillons évaluables prélevés le jour ou immédiatement avant le début du traitement.

Tableau 25 Analyse de concordance des résultats de test cobas® CMV et TaqMan® CMV à l'aide du seuil Target Not Detected (cible non détectée) (échantillons appariés au début du traitement anti-CMV de référence) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV Target Not Detected	Test TaqMan® CMV Detected	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact 95 %)ª
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Total	11	60	71	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)ª	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)ª	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
Valeur de p ^b	0,5000	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence ont été inclus dans ce tableau.

ª Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Calculée à l'aide du test de McNemar.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL.

Tableau 26 Analyse de concordance des résultats de test cobas® CMV et TaqMan® CMV à l'aide du seuil 1,37E+02 UI/mL (échantillons appariés au début du traitement anti-CMV de référence) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 UI/mL (≥ 2,137 log ₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact 95 %)ª
< 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log ₁₀ UI/mL)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 UI/mL (≥ 2,137 log ₁₀ UI/mL)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Total	29	42	71	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)ª	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)ª	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
Valeur de p ^b	0,2188	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 1,37E+02 UI/mL ont été catégorisés comme « < 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log₁₀ UI/mL) ».

*Parmi les 5 sujets présentant des échantillons discordants, 2 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

ª Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Calculée à l'aide du test de McNemar.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL.

Tableau 27 Analyse de concordance des résultats de test cobas® CMV et TaqMan® CMV à l'aide du seuil 5,00E+02 UI/mL (échantillons appariés au début du traitement anti-CMV de référence) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 5,00E+02 UI/mL (< 2,699 log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 UI/mL (≥ 2,699 log ₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact 95 %)ª
< 5,00E+02 UI/mL (< 2,699 log ₁₀ UI/mL)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 UI/mL (≥ 2,699 log ₁₀ UI/mL)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Total	40	31	71	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)ª	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)ª	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
Valeur de p ^b	0,1797	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 5,00E+02 UI/mL ont été catégorisés comme « < 5,00E+02 UI/mL (< 2,699 log₁₀ UI/mL) ».

* Parmi les 7 sujets présentant des échantillons discordants, 3 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

ª Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Calculée à l'aide du test de McNemar.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL.

Tableau 28 Analyse de concordance des résultats de test cobas® CMV et TaqMan® CMV à l'aide du seuil 1,8E+03 UI/mL (échantillons appariés au début du traitement anti-CMV de référence) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 UI/mL (≥ 3,255 log ₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact 95 %)ª
< 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log ₁₀ UI/mL)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 UI/mL (≥ 3,255 log ₁₀ UI/mL)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Total	52	19	71	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)ª	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)ª	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
Valeur de p ^b	0,1250	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 1,8E+03 UI/mL ont été catégorisés comme « < 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log₁₀ UI/mL) ».

* Parmi les 4 sujets présentant des échantillons discordants, 1 sujet a montré une discordance de séquence impactante.

ª Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Calculée à l'aide du test de McNemar.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL.

Analyse de résolution par jour

Tableau 29 présente une analyse de concordance de résolution de l'épisode de CMV pour les sujets ayant subi une greffe d'organe solide le jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 et jour 49 après le début du traitement anti-CMV.

Tableau 29 Analyse de concordance de résolution de l'épisode de CMV pour les sujets ayant débuté un traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Point temporel après la mise en place du traitement anti-CMV	cobas® CMV	Test TaqMan® CMV Résolution de l'épisode CMV ^a	Test TaqMan® CMV Pas de résolution de l'épisode CMV	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
Jour 14	Résolution de l'épisode CMV ^a	0	0	0	NC
Jour 14	Pas de résolution de l'épisode CMV	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
Jour 14	Total	0	40	40	
Jour 14	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	NC	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
Jour 14	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
Jour 14	Valeur de p ^b	NC	-	-	-
Jour 21	Résolution de l'épisode CMV ^a	0	0	0	NC
Jour 21	Pas de résolution de l'épisode CMV	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
Jour 21	Total	1	50	51	
Jour 21	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
Jour 21	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
Jour 21	Valeur de p ^b	NC	-	-	-
Jour 28	Résolution de l'épisode CMV ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
Jour 28	Pas de résolution de l'épisode CMV	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
Jour 28	Total	10	46	56	
Jour 28	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
Jour 28	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
Jour 28	Valeur de p ^b	0,1250	-	-	-
Jour 35	Résolution de l'épisode CMV ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
Jour 35	Pas de résolution de l'épisode CMV	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
Jour 35	Total	24	32	56	
Jour 35	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-

Point temporel après la mise en place du traitement anti-CMV	cobas® CMV	Test TaqMan® CMV Résolution de l'épisode CMV ^a	Test TaqMan® CMV Pas de résolution de l'épisode CMV	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
Jour 35	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
Jour 35	Valeur de p ^b	0,0391	-	-	-
Jour 49	Résolution de l'épisode CMV ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
Jour 49	Pas de résolution de l'épisode CMV	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
Jour 49	Total	45	12	57	-
Jour 49	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Jour 49	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
Jour 49	Valeur de p ^b	0,0156	-	-	-

Parmi les sujets inclus dans le tableau du jour 14, 2 sujets ont montré une discordance de séquence impactante

Parmi les sujets inclus dans le tableau du jour 21, 2 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

Parmi les sujets inclus dans le tableau du jour 28, 3 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

Parmi les sujets inclus dans le tableau du jour 35, 3 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

Parmi les sujets inclus dans le tableau du jour 49, 4 sujets ont montré une discordance de séquence impactante.

^a La résolution de l'épisode de CMV a été définie par 2 échantillons consécutifs (échantillonnés de préférence à une semaine d'intervalle) qui ont été testés sous la LLoQ du test TaqMan® CMV (137 UI/mL), ce qui est conforme aux recommandations des directives actuelles ; par exemple, 2 échantillons consécutifs « négatifs » ont été recommandés comme point final de la charge virale pour le traitement d'épisodes de CMV aigus.

^b Calculée à l'aide du test de McNemar.

IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable ; SOT = greffe d'organe solide

Lorsqu'il est utilisé pour aider à déterminer la résolution des épisodes virémiques du jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 et jour 49 (après le début du traitement anti-CMV), le pourcentage de corrélation globale (OPA) entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV était compris entre 83,9 % et 100 % (Tableau 30).

Tableau 30 Pourcentage de corrélation globale par statut de résolution (non résolue/résolue) pour les sujets ayant démarré un traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Point temporel	Corrélation non résolue	Corrélation résolue	Pourcentage de corrélation globale	IC exact à 95 % Pourcentage de corrélation globale
Jour 14	100,0 % (40/40)	NC	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
Jour 21	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
Jour 28	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
Jour 35	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
Jour 49	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Remarque : la résolution de l'épisode de CMV a été définie par 2 échantillons consécutifs (échantillonnés de préférence à une semaine d'intervalle) qui ont été testés sous la LLoQ du test TaqMan® CMV (137 UI/mL), ce qui est conforme aux recommandations des directives actuelles ; par exemple, 2 échantillons consécutifs « négatifs » ont été recommandés comme point final de la charge virale pour le traitement d'épisodes de CMV aigus.

2 échantillons sur un total de 40 échantillons du jour 14 provenaient de sujets présentant une discordance de séquence impactante.
 2 échantillons sur un total de 51 échantillons du jour 21 provenaient de sujets présentant une discordance de séquence impactante.
 3 échantillons sur un total de 56 échantillons du jour 28 provenaient de sujets présentant une discordance de séquence impactante.
 3 échantillons sur un total de 56 échantillons du jour 35 provenaient de sujets présentant une discordance de séquence impactante.
 4 échantillons sur un total de 57 échantillons du jour 49 provenaient de sujets présentant une discordance de séquence impactante.
 CMV = cytomegalovirus ; LLoQ = limite de quantification inférieure ; NC = non calculable ; SOT = greffe d'organe solide.

Corrélations globales parmi différents niveaux de charge virale

Tableau 31 ci-dessous présente la concordance des résultats de charge virale du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV pour l'ensemble des 1898 échantillons appariés évaluables au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide de l'étude de concordance clinique.

Tableau 31 Résumé des analyses de concordance (tous les échantillons appariés) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Tous les échantillons appariés du test cobas® CMV (log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Target Not Detected	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) < 2,137	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,137 à < 2,699	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,699 à < 3,255	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 3,255 à < 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) ≥ 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Total
Target Not Detected	1 022	8	0	0	0	0	1 030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 à < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
2,699 à < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
3,255 à < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
Total	1 194	294	151	116	104	39	1 898

Remarque : l'ensemble des 1898 échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique ont été inclus dans ce tableau. La limite de quantification inférieure (LLOQ) est de 3,45E+01 UI/mL pour le cobas® CMV et de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV. $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a Ces échantillons discordants ont été séquencés et 2 sur 3 présentaient une mutation d'un impact significatif.

^b Cet échantillon discordant a été séquencé et il présentait une mutation d'un impact significatif.

^c 8 échantillons discordants sur 12 provenaient de 5 sujets et les 8 échantillons ont été séquencés et présentaient une mutation d'un impact significatif.

^d Ces 5 échantillons discordants provenaient de 3 sujets ; ils ont été séquencés et les 5 échantillons présentaient une mutation d'un impact significatif.

^e 7 échantillons discordants sur 8 provenaient de 3 sujets et l'ensemble des 7 échantillons ont été séquencés et présentaient une mutation d'un impact significatif.

^f Ces 3 échantillons discordants provenaient de 2 sujets ; ils ont été séquencés et les 3 échantillons présentaient une mutation d'un impact significatif.

Tableau 32 ci-dessous présente un résumé de la concordance des résultats de charge virale selon différents seuils (Target Not Detected, 137 UI/mL, 500 UI/mL et 1800 UI/mL) pour tous les échantillons appariés au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide.

Tableau 32 Résumé de la concordance des résultats de charge virale selon différents seuils pour tous les échantillons appariés au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Tous les échantillons appariés du test cobas® CMV	Pourcentage de corrélation < seuil IC à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation ≥ seuil IC à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation globale IC à 95 % (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 UI/mL (2,1 log₁₀ UI/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 UI/mL (2,7 log₁₀ UI/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 UI/mL (3,3 log₁₀ UI/mL***)	96,5 % 95,5 %, 97,3 % (1693/1755)	99,3 % 96,2 %, 100,0 % (142/143)	96,7 % 95,8 %, 97,4 % (1835/1898)

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique ont été inclus dans ce tableau. Les échantillons présentant des résultats « Target Not Detected » ont été catégorisés comme « < à la valeur seuil en UI/mL ».

* Log₁₀ de 2,137 a été abrégé en 2,1 log₁₀ UI/mL.

** Log₁₀ de 2,699 a été abrégé en 2,7 log₁₀ UI/mL.

*** Log₁₀ de 3,255 a été abrégé en 3,3 log₁₀ UI/mL.

L'intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé à l'aide de la méthode exacte en supposant une indépendance entre tous les échantillons.

Tableau 33 ci-dessous présente la concordance des résultats de charge virale du test **cobas®** CMV et du test TaqMan® CMV pour l'ensemble des 272 échantillons appariés évaluables au jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 ou jour 49 après le début du traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide.

Tableau 33 Résumé des analyses de concordance (échantillons appariés à des points temporels d'intérêt après le début du traitement anti-CMV) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Ensemble des points temporels d'intérêt du test cobas® CMV (log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Target Not Detected	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) < 2,137	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,137 à < 2,699	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,699 à < 3,255	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 3,255 à < 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) ≥ 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Total
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 à < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 à < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 à < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Total	60	78	47	37	38	12	272

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique à des points temporels d'intérêt (jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 ou jour 49 après le début du traitement anti-CMV) ont été inclus dans ce tableau. La limite de quantification inférieure (LLOQ) est de 3,45E+01 UI/mL pour le **cobas®** CMV et de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV.

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

^a Ces 4 échantillons ont été séquencés et 2 échantillons discordants sur 4 présentaient une mutation d'un impact significatif.

^b Ces 2 échantillons discordants ont été séquencés et les deux présentaient une mutation d'un impact significatif.

^c L'échantillon discordant a été séquencé et il présentait une mutation d'un impact significatif.

Tableau 34 ci-dessous présente un résumé de la concordance des résultats de charge virale selon différents seuils (Target Not Detected (cible non détectée), 137 UI/mL, 500 UI/mL et 1800 UI/mL) pour tous les échantillons appariés du jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 ou jour 49 après le début du traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide.

Tableau 34 Résumé de la concordance des résultats de charge virale selon différents seuil pour les échantillons appariés du jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 ou jour 49 après le début du traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Ensemble des points temporels d'intérêt du test cobas® CMV	Pourcentage de corrélation < seuil IC à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation ≥ seuil IC à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation globale IC à 95 % (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 UI/mL (2,1 log ₁₀ UI/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 UI/mL (2,7 log ₁₀ UI/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 UI/mL (3,3 log ₁₀ UI/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)

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique du jour 14, jour 21, jour 28, jour 35 et du jour 49 après le début du traitement anti-CMV ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant des résultats « Target Not Detected » ont été catégorisés comme « < à la valeur seuil en UI/mL ».

* Log₁₀ de 2,137 a été abrégé en 2,1 log₁₀ UI/mL.

** Log₁₀ de 2,699 a été abrégé en 2,7 log₁₀ UI/mL.

*** Log₁₀ de 3,255 a été abrégé en 3,3 log₁₀ UI/mL.

L'intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé à l'aide de la méthode exacte en supposant une indépendance entre tous les échantillons.

Comparaison des méthodes au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Une étude de comparaison des méthodes a été menée pour évaluer les performances du test cobas® CMV par rapport à un autre test de charge virale CMV approuvé par la FDA, le test TaqMan® CMV. Lors de l'étude, 543 échantillons appariés ont été utilisés incluant 381 échantillons positifs au CMV issus de la phase 2a d'essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo d'un régime prophylactique anti-CMV mentionnée ci-dessus, complétée par 64 échantillons restants de patients ayant subi une greffe et 98 échantillons artificiels créés en dopant le CMV en culture (souche Merlin) dans du plasma EDTA négatif pour le CMV.

Tableau 35 ainsi que la Figure 6 à la Figure 8 présentent la régression de Deming des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV pour tous les sites combinés pour la population ayant subi une greffe d'organe solide.

Tableau 35 Estimation de paramètres de régression de Deming entre les charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test cobas® CMV par rapport au test TaqMan® CMV)

Échantillons	Nombre d'échantillons appariés	Paramètre	Estimation des paramètres	Erreur standard	IC à 95 % ^a IC à 95 % ^b	r
Clinique et dopé	543	Ordonnée à l'origine	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Clinique et dopé	543	Pente	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Clinique	445	Ordonnée à l'origine	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Clinique	445	Pente	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Dopé	98	Ordonnée à l'origine	0,012 s.o.	0,063	(-0,114, 0,138) s.o.	0,99
Dopé	98	Pente	0,985 s.o.	0,013	(0,960, 1,010) s.o.	0,99

Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages.

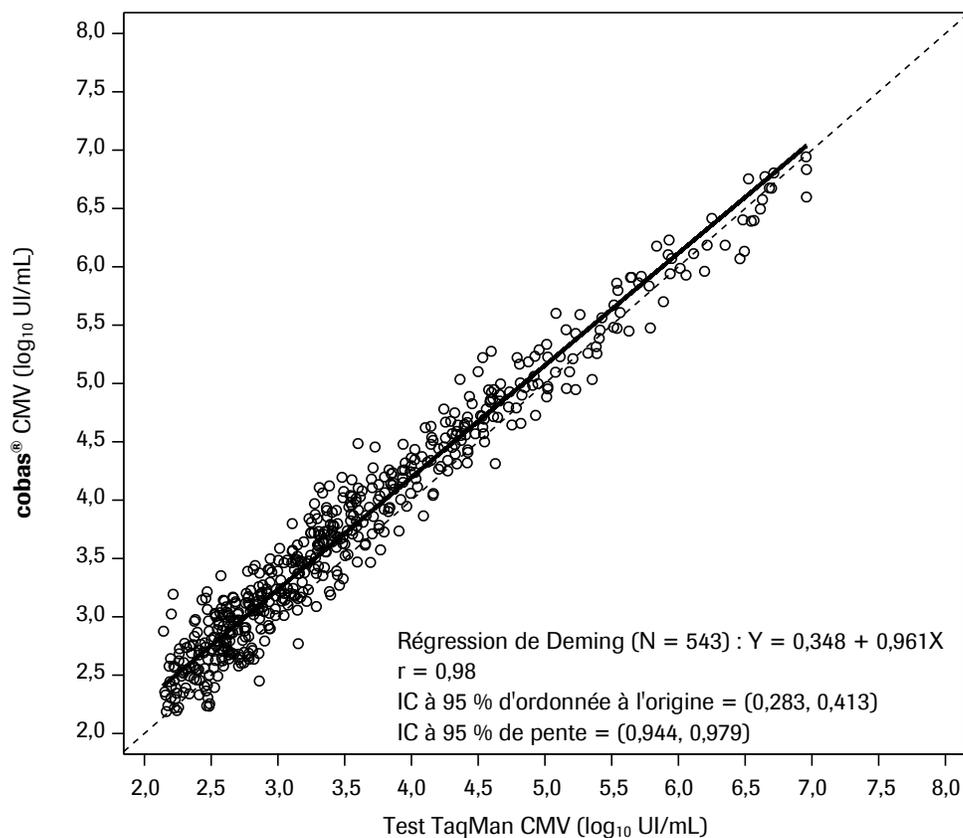
^a Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Corrélation ajustée entre les échantillons des mêmes sujets à l'aide de la méthode bootstrap avec 500 itérations.

* Indique le 50e percentile de la distribution bootstrap des estimations de paramètres.

IC = intervalle de confiance ; N/A = non applicable ; r = coefficient de corrélation.

Figure 6 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test cobas® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons cliniques et dopés)

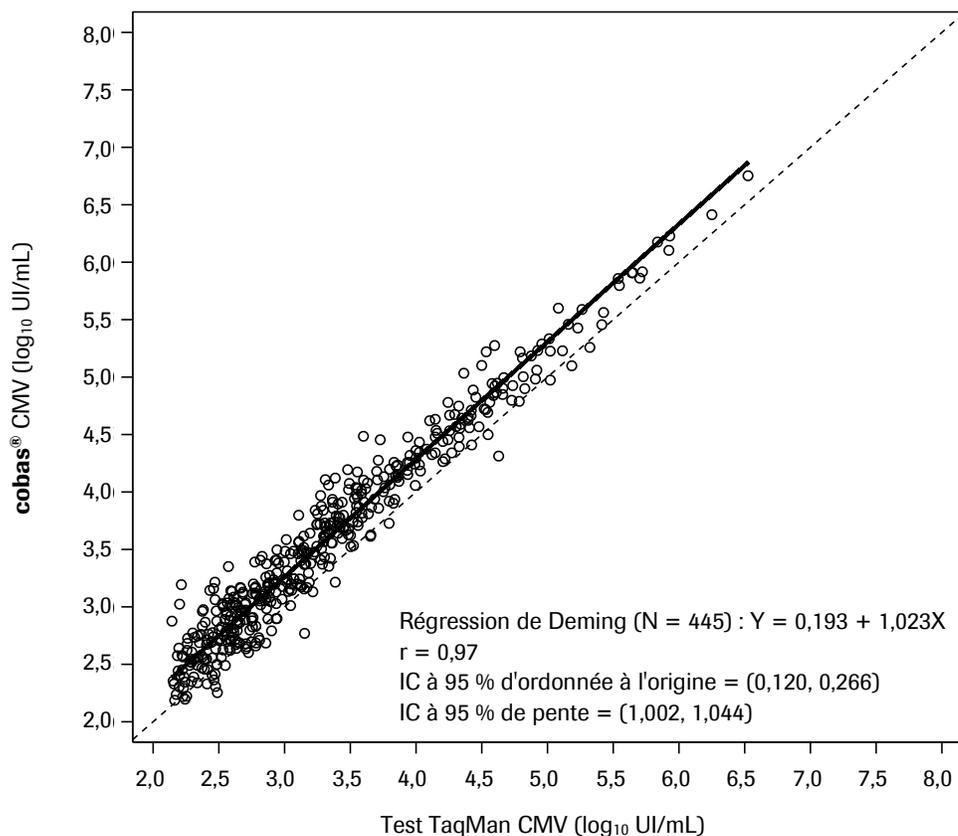


Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

La figure inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages.

IC = intervalle de confiance ;
 r = coefficient de corrélation.

Figure 7 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test cobas® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons cliniques)



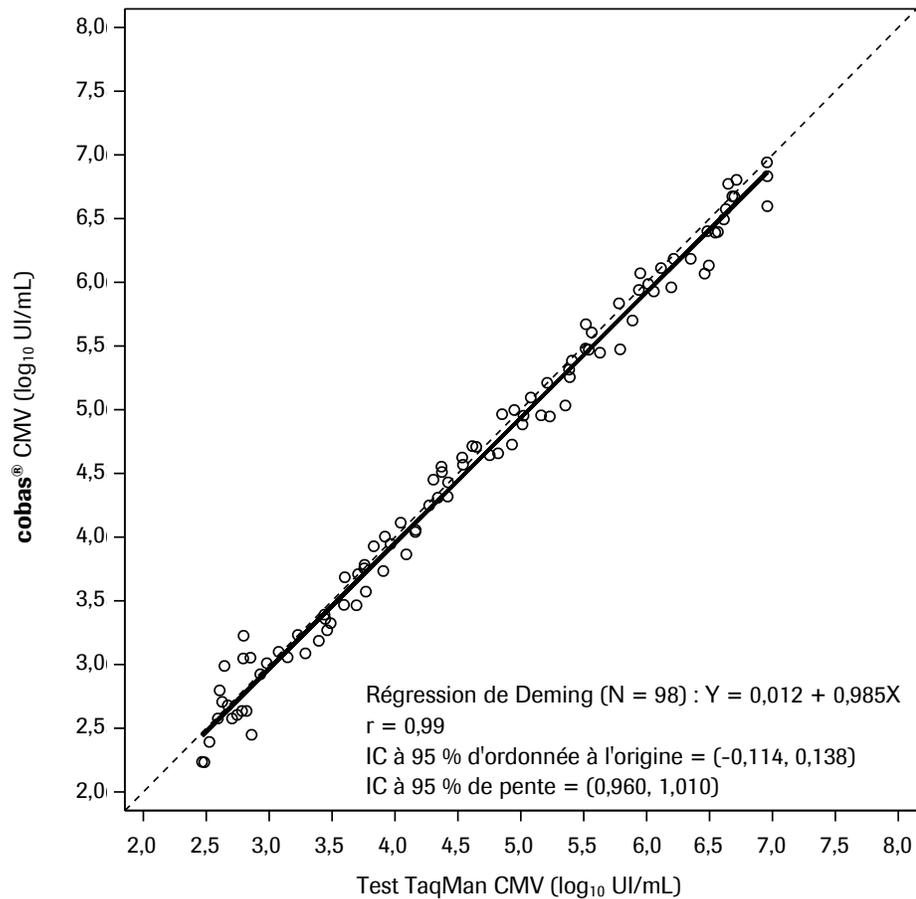
Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

La figure inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages.

IC = intervalle de confiance ;

r = coefficient de corrélation.

Figure 8 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test cobas® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons dopés)



Remarque : IC = intervalle de confiance ;
r = coefficient de corrélation.

Biais aux niveaux de charge virale sélectionnés

Tableau 36 ci-dessous présente le biais entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à cinq niveaux de charge virale sélectionnés de 2,14 log₁₀ UI/mL à 7,00 log₁₀ UI/mL avec les équivalents non transformés associés.

Tableau 36 Biais entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV (log₁₀ UI/mL) à cinq niveaux de charge virale sélectionnés (échantillons cliniques et dopés)

Échantillons	Niveau de charge virale (Par test TaqMan® CMV)	Différence systématique ^a
Clinique et dopé	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	0,265 log ₁₀ UI/mL (1,15E+02 UI/mL)
Clinique et dopé	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	0,243 log ₁₀ UI/mL (3,74E+02 UI/mL)
Clinique et dopé	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	0,221 log ₁₀ UI/mL (1,19E+03 UI/mL)
Clinique et dopé	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	0,192 log ₁₀ UI/mL (5,56E+03 UI/mL)
Clinique et dopé	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	0,075 log ₁₀ UI/mL (1,89E+06 UI/mL)
Clinique	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	0,242 log ₁₀ UI/mL (1,02E+02 UI/mL)
Clinique	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	0,255 log ₁₀ UI/mL (4,00E+02 UI/mL)
Clinique	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	0,268 log ₁₀ UI/mL (1,53E+03 UI/mL)
Clinique	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	0,285 log ₁₀ UI/mL (9,28E+03 UI/mL)
Clinique	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	0,354 log ₁₀ UI/mL (1,26E+07 UI/mL)
Dopé	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	-0,020 log ₁₀ UI/mL (-6,19E+00 UI/mL)
Dopé	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	-0,028 log ₁₀ UI/mL (-3,17E+01 UI/mL)
Dopé	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	-0,037 log ₁₀ UI/mL (-1,46E+02 UI/mL)
Dopé	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	-0,048 log ₁₀ UI/mL (-1,05E+03 UI/mL)
Dopé	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	-0,093 log ₁₀ UI/mL (-1,93E+06 UI/mL)

^a Différence en UI/mL calculée comme 10(estimation du test cobas® CMV log₁₀ UI/mL) - 10(niveau de charge virale du test TaqMan® CMV log₁₀ UI/mL).

Différence moyenne appariée

Tableau 37 ci-dessous présente la différence moyenne appariée entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à des seuils représentatifs et des intervalles de confiance à 95 % associés calculés à l'aide du test t apparié²⁸.

Tableau 37 Moyenne des différences de charge virale appariée du cobas® CMV moins le test TaqMan® CMV (\log_{10} UI/mL) à des intervalles de décision représentatifs (UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide

Échantillons	Intervalles de décision représentatifs ^a (UI/mL)	N	Moyenne de différence appariée (\log_{10} UI/mL)	ES pour moyenne de différence appariée (\log_{10} UI/mL)	IC à 95 % (\log_{10} UI/mL)
Clinique et dopé	1,37E+02 à < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Clinique et dopé	2,0E+03 à < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Clinique et dopé	2,0E+04 à < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Clinique et dopé	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Clinique et dopé	Général	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Clinique	1,37E+02 à < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Clinique	2,0E+03 à < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Clinique	2,0E+04 à < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Clinique	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Clinique	Général	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Dopé	1,37E+02 à < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Dopé	2,0E+03 à < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Dopé	2,0E+04 à < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Dopé	≥ 1,0E+05	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Dopé	Général	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre 1,37E+02 UI/mL et 9,1E+06 UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages. Les résultats appariés compris dans le domaine de linéarité dans les deux dosages ont été catégorisés en intervalles de décision représentatifs basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL).

^a Intervalles de décision représentatifs équivalents (UI/mL) pour 1,37E+02 à < 2,0E+03 (UI/mL) = 2,137 à < 3,301 (\log_{10} UI/mL), 2,0E+03 à < 2,0E+04 (UI/mL) = 3,301 à < 4,301 (\log_{10} UI/mL), 2,0E+04 à < 1,0E+05 (UI/mL) = 4,301 à < 5,000 (\log_{10} UI/mL) et ≥ 1,0E+05 (UI/mL) = ≥ 5,000 (\log_{10} UI/mL).

N = nombre d'échantillons appariés ; ES = erreur standard ; IC = intervalle de confiance.

Différence totale admissible (DTA)

Tableau 38 ainsi que la Figure 9 à la Figure 11 ci-dessous, présentent les résultats de DTA à l'aide des différences appariées individuelles entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV par rapport à leur moyenne à des seuils représentatifs et calcule le pourcentage de résultats appariés dans la zone de DTA.

Tableau 38 Pourcentage d'échantillons au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide compris dans les intervalles de la zone de différence totale admissible (DTA) (UI/mL) (test cobas® CMV par rapport au test TaqMan® CMV)

Échantillons	Catégorie d'intervalle	Plage d'intervalle ^a (UI/mL)	Pourcentage des échantillons appariés dans la zone de DTA % (n/N)
Clinique et dopé	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Clinique et dopé	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Clinique et dopé	Élevé	8,0E+03 à 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Clinique et dopé	Général	-	94,3 % (512/543)
Clinique	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Clinique	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Clinique	Élevé	8,0E+03 à 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Clinique	Général	-	93,0 % (414/445)
Dopé	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Dopé	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Dopé	Élevé	8,0E+03 à 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Dopé	Général	-	100,0 % (98/98)

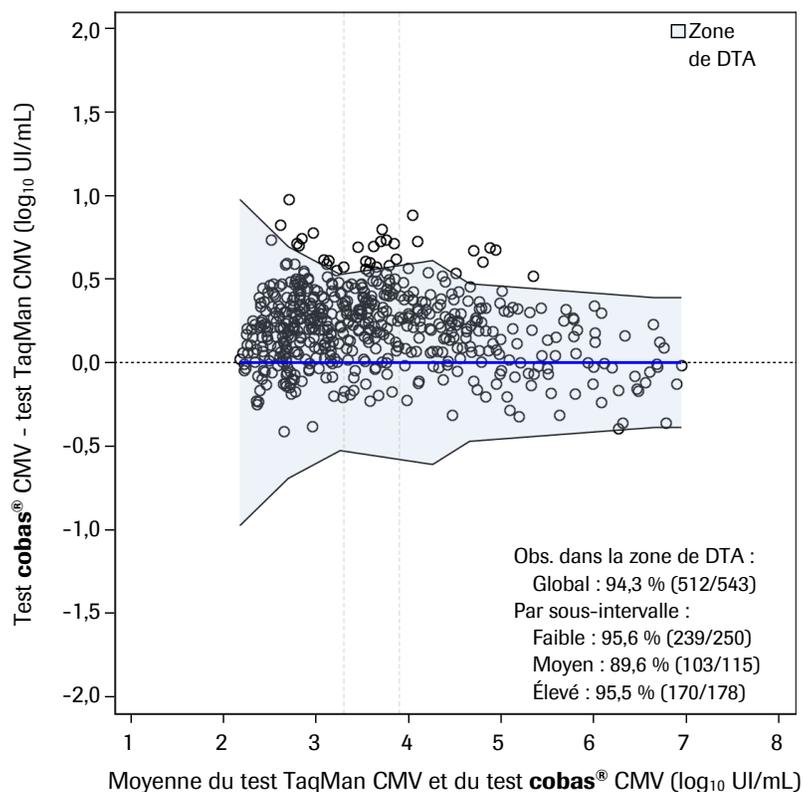
Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre 1,37E+02 UI/mL et 9,1E+06 UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages. Les résultats appariés ont été catégorisés en intervalles de charge virale basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL). Zone de DTA = zone de différence totale admissible.

^a Les intervalles médicalement pertinents équivalents (UI/mL) pour 1,37E+02 à < 2,0E+03, 2,0E+03 à < 8,0E+03 et 8,0E+03 à 9,1E+06 en log₁₀ UI/mL sont, respectivement, 2,137 à < 3,301, 3,301 à < 3,903 et 3,903 à 6,959.

N = nombre total d'échantillons appariés compris dans l'intervalle approprié.

n = nombre d'échantillons appariés inclus dans la zone de DTA dans l'intervalle approprié.

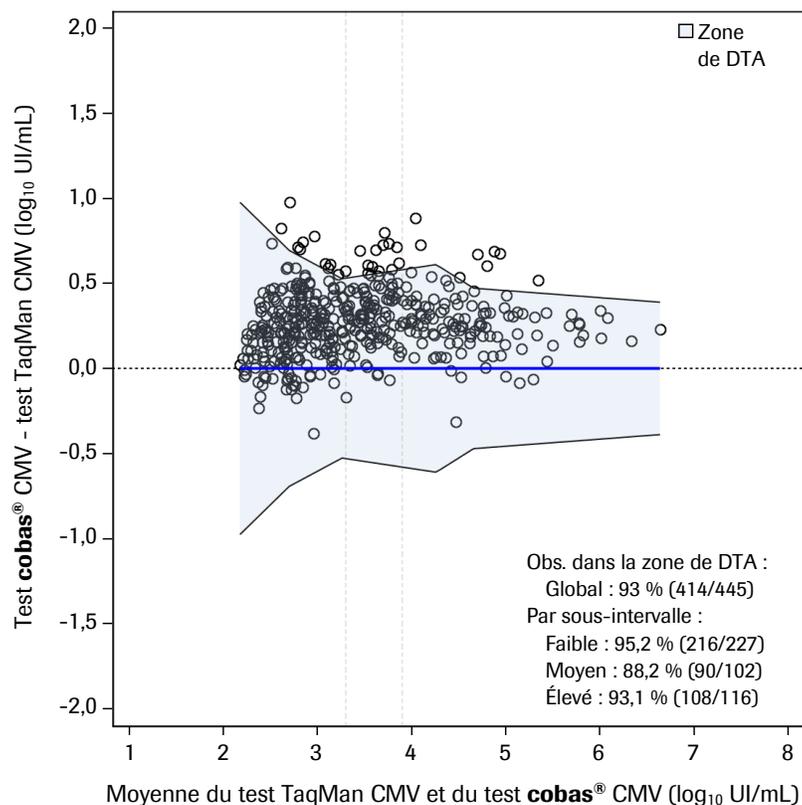
Figure 9 Courbe de la différence totale admissible (DTA) des différences de charge virale individuelles comparées à leur moyenne (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test **cobas**® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons cliniques et dopés)



DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. La figure inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages. Les résultats appariés ont été catégorisés en intervalles de charge virale basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL).

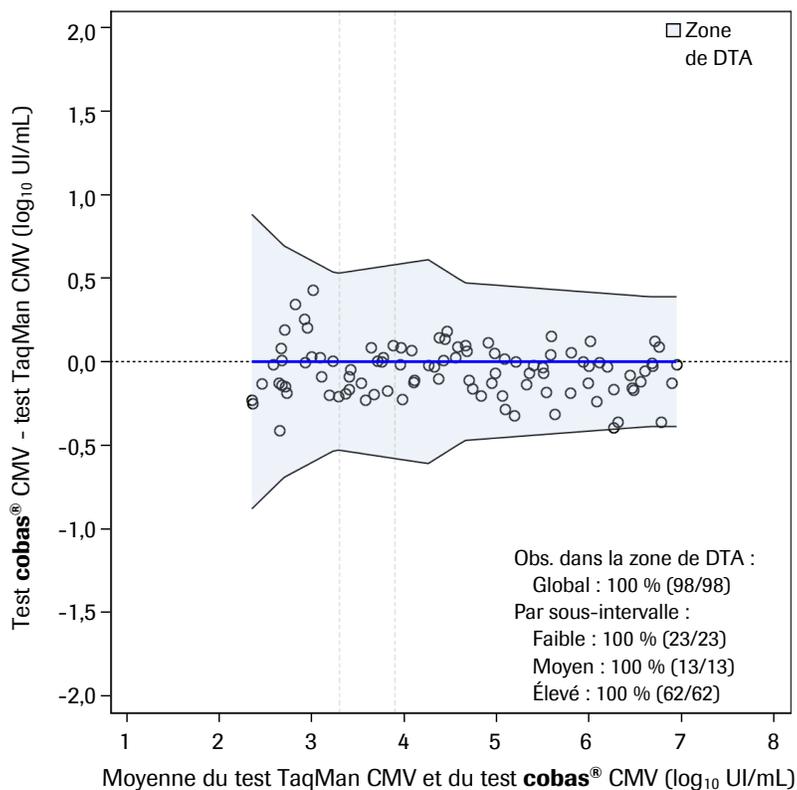
Figure 10 Courbe de la différence totale admissible (DTA) des différences de charge virale individuelles comparées à leur moyenne (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test **cobas**® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons cliniques)



DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Remarque : vingt-six échantillons issus de neuf sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. La figure inclut uniquement les échantillons appariés présentant des résultats par paire qui étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité de chevauchement des deux dosages. Les résultats appariés ont été catégorisés en intervalles de charge virale basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL).

Figure 11 Courbe de la différence totale admissible (DTA) des différences de charge virale individuelles comparées à leur moyenne (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe d'organe solide (test **cobas**® CMV par rapport au test TaqMan® CMV ; échantillons dopés)



DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Corrélation avec échantillons négatifs

Trente échantillons négatifs IgG CMV ont été testés sur chaque dosage et les résultats sont présentés dans le Tableau 39.

Tableau 39 Les résultats des échantillons négatifs IgG CMV (test **cobas**® CMV par rapport au test TaqMan® CMV)

cobas ® CMV (UI/mL)	Test TaqMan® CMV (UI/mL) Target Not Detected	Test TaqMan® CMV (UI/mL) < 1,37E+02	Test TaqMan® CMV (UI/mL) ≥ 1,37E+02	Test TaqMan® CMV (UI/mL) Total
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Total	30	0	0	30

Remarque : la limite de quantification inférieure (LLoQ) est de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV.

CMV = cytomégalovirus ; IgG = immunoglobuline G.

Évaluation des performances cliniques : population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

L'étude a été conçue pour évaluer la concordance entre le test cobas® CMV et le test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV au sein d'une population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Des échantillons résiduels de phase 2, d'un essai clinique multicentrique de dosage randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo de brincidofovir pour la prophylaxie du CMV²¹ ont été testés.

Tous les échantillons évaluables ont été prélevés dans le temps sur un total de 258 sujets. Les régions cibles du dosage étaient des échantillons séquencés présentant un décalage $> 0,5 \log_{10}$ UI/mL entre les deux dosages, ainsi qu'un ensemble représentatif d'échantillons sans décalage de mesure. Les séquences associées à un décalage moyen $> 0,9 \log_{10}$ UI/mL ont été définies comme « impactantes ». Seules les séquences impactantes affectant les cibles pour le test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV ont été identifiées.

Tableau 40 ci-dessous résume les caractéristiques démographiques et cliniques de référence des 258 sujets.

Tableau 40 Caractéristiques démographiques et cliniques de référence des sujets ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Caractéristique	Groupes	Statistiques
Nombre total de sujets	Total, N	258
Âge (ans)	Moyenne \pm ET	51 \pm 12,3
Âge (ans)	Médiane	51
Âge (ans)	Intervalle	21-71
Sexe, n (%)	Homme	144 (55,8 %)
Sexe, n (%)	Femme	114 (44,2 %)
Ethnie, n (%)	Hispanique/Latino	24 (9,3 %)
Ethnie, n (%)	Non hispanique/Non latino	230 (89,1 %)
Ethnie, n (%)	Inconnu	4 (1,6 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Asiatique	15 (5,8 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Noire/Afro-américaine	10 (3,9 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Blanche	228 (88,4 %)
Appartenance ethnique, n (%)	Autre	5 (1,9 %)
Groupe d'étude, n (%)	Régime prophylactique anti-CMV	164 (63,6 %)
Groupe d'étude, n (%)	Placébo	61 (23,6 %)
Groupe d'étude, n (%)	Échec d'écran	33 (12,8 %)

Remarque : un sujet dont les informations n'étaient pas disponibles ou n'ont pas été rapportées a été catégorisé comme « Inconnu » pour les caractéristiques correspondantes. Les cohortes suivantes sont incluses dans la catégorie de régime prophylactique anti-CMV pour le groupe d'étude : CMX001 cohorte de traitement 1, CMX001 cohorte de traitement 2, CMX001 cohorte de traitement 3 et CMX001 cohorte de traitement 4.

CMV = cytomégalovirus, ET = écart-type.

Concordance clinique au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Corrélation de référence basée sur les seuils de charge virale

Tableau 41 indique la corrélation entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à l'aide du seuil « Target Not Detected » de référence pour les sujets ayant débuté un traitement anti-CMV.

Tableau 41 Analyse de concordance des résultats du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV à l'aide du seuil Target Not Detected (cible non détectée) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV Target Not Detected	Test TaqMan® CMV Detected	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Total	19	48	67	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
Valeur de p ^a	0,0078	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence pour les sujets ayant subi un traitement anti-CMV ont été inclus dans ce tableau.

* 1 échantillon discordant sur 8 provenait de sujets présentant une discordance de séquence impactante.

^a Calculée à l'aide du test de McNemar.

IC = intervalle de confiance.

Tableau 42 indique la corrélation entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à l'aide du seuil 1,37E+02 UI/mL de référence pour les sujets ayant débuté un traitement anti-CMV.

Tableau 42 Analyse de concordance des résultats du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV à l'aide du seuil 1,37E+02 UI/mL au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 UI/mL (≥ 2,137 log ₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
< 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log ₁₀ UI/mL)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 UI/mL (≥ 2,137 log ₁₀ UI/mL)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Total	37	30	67	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Valeur de p ^a	1,0000	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence pour les sujets ayant subi un traitement anti-CMV ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 1,37E+02 UI/mL ont été catégorisés comme « < 1,37E+02 UI/mL (< 2,137 log₁₀ UI/mL) ».

0 échantillon discordant sur 2 provenait de sujets présentant une discordance de séquence impactante.

^a Calculée à l'aide du test de McNemar.

1,0E+00 UI/mL = 1,1 copie/mL.

IC = intervalle de confiance.

Tableau 43 indique la corrélation entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à l'aide du seuil 5,0E+02 UI/mL de référence pour les sujets ayant débuté un traitement anti-CMV.

Tableau 43 Analyse de concordance des résultats du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV à l'aide du seuil 5,0E+02 UI/mL au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 5,0E+02 UI/mL (< 2,699 log₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 UI/mL (≥ 2,699 log₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
< 5,0E+02 UI/mL (< 2,699 log ₁₀ UI/mL)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 UI/mL (≥ 2,699 log ₁₀ UI/mL)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Total	43	24	67	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
Valeur de p ^a	1,0000	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence pour les sujets ayant subi un traitement anti-CMV ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 5,0E+02 UI/mL ont été catégorisés comme « < 5,0E+02 UI/mL (< 2,699 log₁₀ UI/mL) ».

0 échantillon discordant sur 1 provenait de sujets présentant une discordance de séquence impactante.

^a Calculée à l'aide du test de McNemar.

1,0E+00 UI/mL = 1,1 copie/mL.

IC = intervalle de confiance.

Tableau 44 indique la corrélation entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à l'aide du seuil « 1,8E+03 UI/mL » de référence pour les sujets ayant débuté un traitement anti-CMV.

Tableau 44 Analyse de concordance des résultats du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV à l'aide du seuil 1,8E+03 UI/mL au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

cobas® CMV de référence	Test TaqMan® CMV < 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 UI/mL (≥ 3,255 log ₁₀ UI/mL)	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
< 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log ₁₀ UI/mL)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 UI/mL (≥ 3,255 log ₁₀ UI/mL)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Total	50	17	67	-
Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Valeur de p ^a	0,5000	-	-	-

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique de référence pour les sujets ayant subi un traitement anti-CMV ont été inclus dans ce tableau.

Les échantillons présentant la mention « Target Not Detected » (cible non détectée) ou dont la charge virale détectable est inférieure au résultat 1,8E+03 UI/mL ont été catégorisés comme « < 1,8E+03 UI/mL (< 3,255 log₁₀ UI/mL) ».

0 échantillon discordant sur 2 provenait de sujets présentant une discordance de séquence impactante.

^a Calculée à l'aide du test de McNemar.

1,0E+00 UI/mL = 1,1 copie/mL ; 1,8E+03 UI/mL = 2000 copies/mL.

IC = intervalle de confiance.

Résolution de l'analyse de l'épisode de CMV

Tableau 45 ci-dessous présente les analyses de concordance de résolution de l'épisode de CMV selon des points temporels pour les sujets virémiques ayant débuté un traitement anti-CMV.

Tableau 45 Analyse de concordance de résolution de l'épisode de CMV selon des points temporels pour les sujets virémiques ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et débuté un traitement anti-CMV

Point temporel	cobas® CMV	Test TaqMan® CMV Résolution de l'épisode CMV ^a	Test TaqMan® CMV Pas de résolution de l'épisode CMV	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
Jour 14	Résolution de l'épisode CMV ^a	0	0	0	NC
Jour 14	Pas de résolution de l'épisode CMV	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
Jour 14	Total	0	14	14	-
Jour 14	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	NC	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
Jour 14	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Point temporel	cobas® CMV	Test TaqMan® CMV Résolution de l'épisode CMV ^a	Test TaqMan® CMV Pas de résolution de l'épisode CMV	Total	Pourcentage de corrélation (IC exact à 95 %)
Jour 21	Résolution de l'épisode CMV ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Jour 21	Pas de résolution de l'épisode CMV	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
Jour 21	Total	1	12	13	-
Jour 21	Corrélation de colonne (IC exact à 95 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Jour 21	Pourcentage de corrélation globale (IC exact à 95 %)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
Jour 28	Résolution de l'épisode CMV ^a	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
Jour 28	Pas de résolution de l'épisode CMV	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
Jour 28	Total	2	7	9	-
Jour 28	Corrélation de colonne	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)	-	-
Jour 28	Pourcentage de corrélation globale	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
Jour 49	Résolution de l'épisode CMV ^a	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
Jour 49	Pas de résolution de l'épisode CMV	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Jour 49	Total	3	1	4	-
Jour 49	Corrélation de colonne	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
Jour 49	Pourcentage de corrélation globale	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Remarque : seuls les sujets présentant des résultats appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique au jour 14, 21, 28 ou 49 après le début d'un traitement anti-CMV et avec un statut de résolution disponible pour chaque dosage correspondant ont été inclus dans ce tableau. deux sujets présentaient des résolutions d'épisode de CMV sur les deux dosages au jour 28 et leur statut de résolution ont été reportés au jour 49. Aucun des sujets inclus dans cette analyse n'a montré de discordance de séquence impactante.

^a La résolution de l'épisode de CMV a été définie par 2 échantillons consécutifs (échantillonnés de préférence à une semaine d'intervalle) qui ont été testés sous la LLoQ du test TaqMan® CMV (137 UI/mL), ce qui est conforme aux recommandations des directives actuelles ; par exemple, 2 échantillons consécutifs « négatifs » ont été recommandés comme point final de la charge virale pour le traitement d'épisodes de CMV aigus. CMV = cytomegalovirus. NC = non calculable.

Tableau 46 ci-dessous montre les pourcentages de corrélation globale de l'analyse de concordance de résolution de l'épisode de CMV entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV pour les sujets virémiques au jour 14, jour 21, jour 28 et jour 49. Le pourcentage de corrélation globale était estimé à 100 % pour tous les points temporels d'intérêt. Par conséquent, les critères d'acceptation pour le pourcentage de corrélation globale ont été remplis.

Tableau 46 Le pourcentage de corrélation globale d'une analyse de concordance de résolution de l'épisode de CMV pour les sujets virémiques ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et débuté un traitement anti-CMV

Point temporel	Pourcentage de corrélation globale Non résolue	Pourcentage de corrélation globale Résolue	Pourcentage de corrélation globale	IC exact à 95 % Pourcentage de corrélation globale
Jour 14	100,0 % (14/14)	NC	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
Jour 21	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
Jour 28	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
Jour 49	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Remarque : deux sujets présentaient des résolutions d'épisode de CMV sur les deux dosages au jour 28 et leur statut de résolution ont été reportés au jour 49. Aucun des sujets inclus dans cette analyse n'a montré de discordance de séquence impactante. La résolution de l'épisode de CMV a été définie par 2 échantillons consécutifs (échantillonnés de préférence à une semaine d'intervalle) qui ont été testés sous la LLoQ du test TaqMan® CMV (1,37E+02 UI/mL), ce qui est conforme aux recommandations des directives actuelles ; par exemple, 2 échantillons consécutifs « négatifs » ont été recommandés comme point final de la charge virale pour le traitement d'épisodes de CMV aigus.

CMV = cytomégalovirus ; LLoQ = limite de quantification inférieure ; NC = non calculable.

Corrélation globale aux niveaux de charge virale

Tableau 47 ci-dessous présente la corrélation globale des résultats de charge virale du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV pour l'ensemble des 1367 échantillons appariés au cours de l'étude de concordance clinique.

Tableau 47 Corrélation globale des résultats de charge virale du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tous les échantillons appariés du test cobas® CMV (log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Target Not Detected	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) < 2,137	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,137 à < 2,699	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,699 à < 3,255	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 3,255 à < 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) ≥ 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Total
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 à < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 à < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 à 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Total	1 073	175	50	30	27	12	1 367

Remarque : tous les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique ont été inclus dans ce tableau. La limite de quantification inférieure (LLOQ) est de 3,45E+01 UI/mL pour le cobas® CMV et de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV. Les résultats ont été catégorisés selon l'un des cinq intervalles de charge virale en fonction du résultat en UI/mL de chaque dosage correspondant.

Sept échantillons provenant de trois sujets présentant une discordance de séquence impactante ont été inclus dans ce tableau.

* L'échantillon provient d'un sujet présentant une discordance de séquence impactante.

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

Tableau 48 ci-dessous présente un résumé de la concordance des résultats de charge virale pour tous les échantillons appariés de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'aide de différents seuils (Target Not Detected, 137 UI/mL, 500 UI/mL et 1800 UI/mL).

Tableau 48 Résumé de la concordance de résultats de charge virale pour les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'aide de différents seuils (tous les échantillons appariés)

Seuil	Pourcentage de corrélation < Seuil IC exact à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation ≥ Seuil IC exact à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation globale IC exact à 95 % (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 UI/mL (2,137 log ₁₀ UI/mL)	98,8 % (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	90,8 % (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 UI/mL (2,699 log ₁₀ UI/mL)	98,5 % (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	89,9 % (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 UI/mL (3,255 log ₁₀ UI/mL)	99,4 % (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	94,9 % (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	99,3 % (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

Remarque : tous les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique ont été inclus dans ce tableau. La LoD du test cobas® CMV est de 3,45E+01 UI/mL. La LoD du test TaqMan® CMV est de 1,37E+02 UI/mL.

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode exacte en supposant une indépendance entre tous les échantillons.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL ; LoD = limite de détection.

Tableau 49 ci-dessous présente la corrélation globale des résultats de charge virale du test **cobas**® CMV et du test TaqMan® CMV pour les échantillons prélevés sur les patients ayant débuté un traitement anti-CMV et prélevés à des points temporels d'intérêt définis par le protocole après le début du traitement anti-CMV.

Tableau 49 Corrélation globale entre les résultats de charge virale du test **cobas**® CMV et du test TaqMan® CMV à partir d'échantillons prélevés à différents points temporels d'intérêt après le début du traitement anti-CMV au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Ensemble des points temporels d'intérêt du test cobas ® CMV (log ₁₀ UI/mL)	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Target Not Detected	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) < 2,137	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,137 à < 2,699	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 2,699 à < 3,255	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) 3,255 à < 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) ≥ 3,899	Test TaqMan® CMV (log ₁₀ UI/mL) Total
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 à < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 à < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 à 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Total	28	9	2	4	1	1	45

Remarque : seuls les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique à des points temporels (jour 14, jour 21, jour 28 ou jour 49) ont été inclus dans ce tableau. La limite de quantification inférieure (LLoQ) est de 3,45E+01 UI/mL pour le **cobas**® CMV et de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV. Les résultats ont été catégorisés selon l'un des cinq intervalles de charge virale en fonction du résultat en UI/mL de chaque dosage correspondant.

* L'échantillon provient d'un sujet présentant une discordance de séquence impactante.

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

Tableau 50 ci-dessous présente un résumé de la concordance des résultats de charge virale pour des échantillons appariés à différents points temporels d'intérêt après le début du traitement anti-CMV de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'aide de différents seuils (Target Not Detected, 137 UI/mL, 500 UI/mL et 1800 UI/mL).

Tableau 50 Résumé de la concordance des résultats de charge virale pour les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'aide de différents seuils (échantillons à différents points temporels d'intérêt après le début du traitement anti-CMV)

Seuil	Pourcentage de corrélation < seuil IC exact à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation ≥ seuil IC exact à 95 % (n/N)	Pourcentage de corrélation globale IC exact à 95 % (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 UI/mL (2,137 log ₁₀ UI/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 UI/mL (2,699 log ₁₀ UI/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 UI/mL (3,255 log ₁₀ UI/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)

Remarque : tous les échantillons appariés évaluables pour l'analyse de concordance clinique ont été inclus dans ce tableau. La LoD du test cobas® CMV est de 3,45E+01 UI/mL. La LoD du test TaqMan® CMV est de 1,37E+02 UI/mL.

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode exacte en supposant une indépendance entre tous les échantillons.

1 UI/mL = 1,1 copie/mL ; LoD = limite de détection.

Comparaison des méthodes au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Une étude de comparaison des méthodes a été menée pour évaluer les performances du test **cobas**® CMV par rapport à un autre test de charge virale CMV approuvé par la FDA, le test TaqMan® CMV pour la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Au cours de l'étude, 204 échantillons appariés ont été utilisés incluant 107 échantillons positifs pour le CMV issus de la phase 2 d'un essai prophylactique CMV mentionné ci-dessus, complété par 97 échantillons dopés créés en dopant du plasma négatif issu de receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec du virus CMV en culture (souche Merlin).

Tableau 51 présente l'estimation des paramètres de la régression de Deming des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test **cobas**® CMV et du test TaqMan® CMV par type d'échantillon.

Tableau 51 Estimation des paramètres de régression de Deming entre les charges virales (\log_{10} UI/mL) entre le test **cobas**® CMV et le test TaqMan® CMV au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques par type d'échantillon

Type d'échantillon	Nombre d'échantillons appariés	Paramètre	Estimation des paramètres	Erreur standard	IC à 95 % ^a IC bootstrap à 95 % ^b	r
Clinique et dopé	204	Ordonnée à l'origine	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Clinique et dopé	204	Pente	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Clinique	107	Ordonnée à l'origine	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Clinique	107	Pente	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Dopé	97	Ordonnée à l'origine	-0,097 s.o.	0,063	(-0,223, 0,028) s.o.	0,99
Dopé	97	Pente	1,025 s.o.	0,012	(1,000, 1,049) s.o.	0,99

Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons appariés et les échantillons dopés dont les résultats étaient chacun compris entre $1,37E+02$ UI/mL et $9,1E+06$ UI/mL, le domaine de linéarité commun des deux dosages.

^a Indépendance supposée entre tous les échantillons.

^b Corrélation ajustée entre les échantillons du même sujet à l'aide de la méthode bootstrap avec 500 itérations.

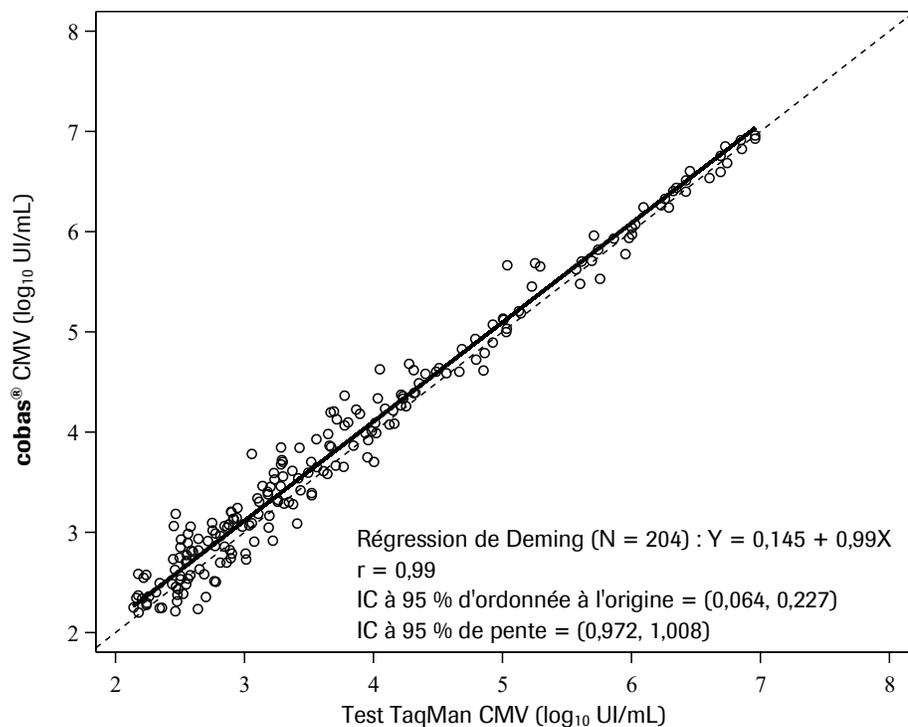
* Indique le 50e percentile de la distribution bootstrap des estimations de paramètres.

IC = intervalle de confiance ; **cobas**® CMV = **cobas**® CMV à utiliser sur les systèmes **cobas**® 6800/8800 ; N/A = non applicable ;

r = coefficient de corrélation.

Figure 12 ci-dessous présente la courbe de la régression de Deming des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons cliniques et dopés combinés.

Figure 12 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons cliniques et dopés)

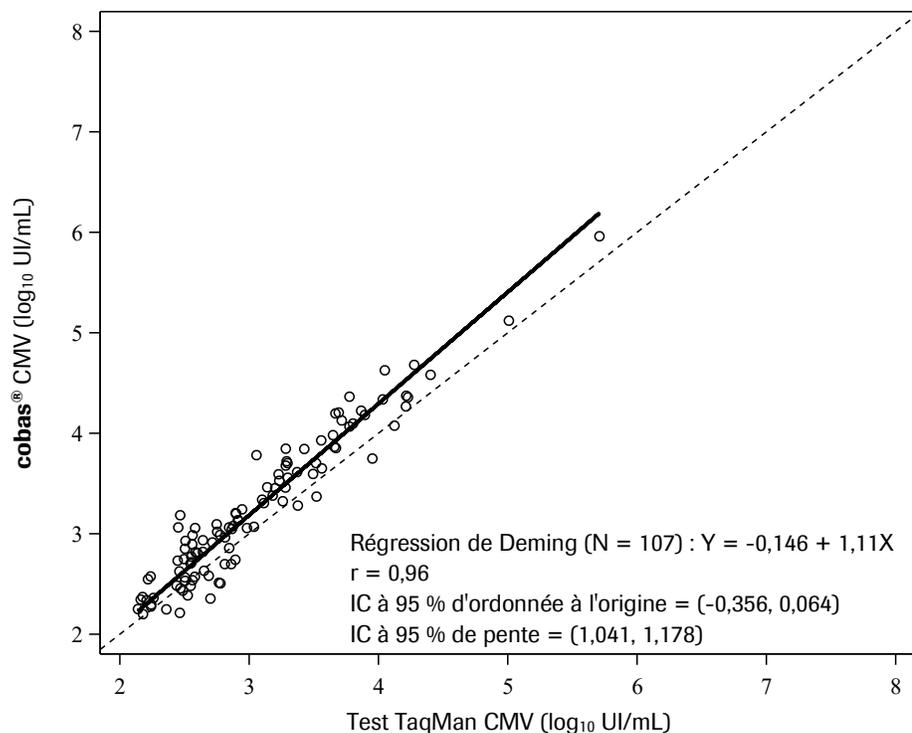


Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

IC = intervalle de confiance ; r = coefficient de corrélation.

Figure 13 ci-dessous présente la courbe de la régression de Deming des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons cliniques.

Figure 13 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons cliniques)

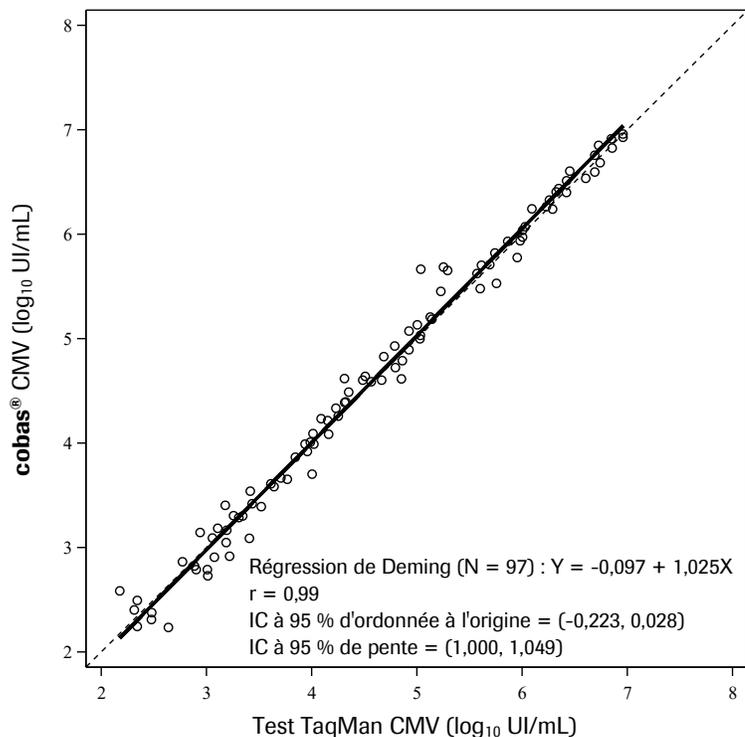


Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

IC = intervalle de confiance ; r = coefficient de corrélation.

Figure 14 ci-dessous présente la courbe de la régression de Deming des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons dopés.

Figure 14 Courbe de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons dopés)



IC = intervalle de confiance ; r = coefficient de corrélation.

Biais aux niveaux de charge virale sélectionnés

Tableau 52 ci-dessous présente le biais entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à cinq niveaux de charge virale sélectionnés de 2,14 log₁₀ UI/mL à 7,00 log₁₀ UI/mL avec les équivalents non transformés associés.

Tableau 52 Biais entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV (log₁₀ UI/mL) à cinq niveaux de charge virale sélectionnés au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons cliniques et dopés)

Type d'échantillon	Niveau de charge virale (par test TaqMan® CMV)	Différence systématique entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV
Clinique et dopé	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	0,124 log ₁₀ UI/mL (4,51E+01 UI/mL)
Clinique et dopé	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	0,118 log ₁₀ UI/mL (1,56E+02 UI/mL)
Clinique et dopé	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	0,112 log ₁₀ UI/mL (5,32E+02 UI/mL)
Clinique et dopé	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	0,105 log ₁₀ UI/mL (2,74E+03 UI/mL)
Clinique et dopé	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	0,075 log ₁₀ UI/mL (1,89E+06 UI/mL)
Clinique	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	0,089 log ₁₀ UI/mL (3,12E+01 UI/mL)
Clinique	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	0,151 log ₁₀ UI/mL (2,08E+02 UI/mL)
Clinique	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	0,212 log ₁₀ UI/mL (1,13E+03 UI/mL)
Clinique	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	0,294 log ₁₀ UI/mL (9,68E+03 UI/mL)
Clinique	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	0,624 log ₁₀ UI/mL (3,21E+07 UI/mL)
Dopé	2,137 log ₁₀ UI/mL (1,37E+02 UI/mL)	-0,044 log ₁₀ UI/mL (-1,31E+01 UI/mL)
Dopé	2,699 log ₁₀ UI/mL (5,00E+02 UI/mL)	-0,030 log ₁₀ UI/mL (-3,29E+01 UI/mL)
Dopé	3,255 log ₁₀ UI/mL (1,80E+03 UI/mL)	-0,016 log ₁₀ UI/mL (-6,36E+01 UI/mL)
Dopé	4,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+04 UI/mL)	0,003 log ₁₀ UI/mL (6,93E+01 UI/mL)
Dopé	7,000 log ₁₀ UI/mL (1,00E+07 UI/mL)	0,078 log ₁₀ UI/mL (1,97E+06 UI/mL)

Différence moyenne appariée

Tableau 53 ci-dessous présente l'estimation du biais comme étant la moyenne observée de la différence de charge virale appariée par type d'échantillon. Le biais systématique global était estimé à 0,107 log₁₀ UI/mL en moyenne sur l'ensemble du domaine de linéarité pour les échantillons cliniques et dopés combinés. Le tableau indique également l'estimation du biais stratifiée selon les intervalles de décision représentatifs.

Tableau 53 Moyenne de la différence de charge virale appariée (log₁₀ UI/mL) entre le test cobas® CMV et le test TaqMan® CMV à des intervalles de décision représentatifs (UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques par type d'échantillon

Type d'échantillon	Intervalles de décision représentatifs (UI/mL) ^a	N	Moyenne de différence appariée (log ₁₀ UI/mL)	ES pour moyenne de différence appariée (log ₁₀ UI/mL)	IC à 95 % (log ₁₀ UI/mL)
Clinique et dopé	1,37E+02 à < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Clinique et dopé	2,0E+03 à < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Clinique et dopé	2,0E+04 à < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Clinique et dopé	1,0E+05 à 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Clinique et dopé	Général	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Clinique	1,37E+02 à < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Clinique	2,0E+03 à < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Clinique	2,0E+04 à < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Clinique	1,0E+05 à 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Clinique	Général	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Dopé	1,37E+02 à < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Dopé	2,0E+03 à < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Dopé	2,0E+04 à < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Dopé	1,0E+05 à 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Dopé	Général	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons dopés et cliniques combinés appariés dont les résultats étaient chacun compris entre 1,37E+02 UI/mL et 9,1E+06 UI/mL, le domaine de linéarité commun des deux dosages. Les résultats appariés ont été catégorisés en intervalles médicalement pertinents basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL).

IC = intervalle de confiance ; N = nombre d'échantillons appariés ; ES = erreur standard.

^a Intervalles de décision représentatifs équivalents (UI/mL) pour 1,37E+02 à < 2,0E+03 (UI/mL) = 2,137 à < 3,301 (log₁₀ UI/mL), 2,0E+03 à < 2,0E+04 (UI/mL) = 3,301 à < 4,301 (log₁₀ UI/mL), 2,0E+04 à < 1,0E+05 (UI/mL) = 4,301 à < 5,000 (log₁₀ UI/mL) et ≥ 1,0E+05 (UI/mL) = ≥ 5,000 (log₁₀ UI/mL).

Différence totale admissible

Tableau 54 ci-dessous présente le pourcentage de résultats compris dans les intervalles faibles, moyens et élevés de la zone de Différence totale admissible par type d'échantillon.

Tableau 54 Pourcentage d'échantillons aux intervalles faibles, moyens et élevés compris dans la zone de Différence totale admissible au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques par type d'échantillon

Type d'échantillon	Catégorie d'intervalle	Plage d'intervalle (UI/mL) ^a	Pourcentage d'échantillons dans la zone de DTA
Clinique et dopé	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Clinique et dopé	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Clinique et dopé	Élevé	8,0E+03 à 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Clinique et dopé	Général	-	98,0 % (200/204)
Clinique	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Clinique	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Clinique	Élevé	8,0E+03 à 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Clinique	Général	-	97,2 % (104/107)
Dopé	Faible	1,37E+02 à < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Dopé	Moyen	2,0E+03 à < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Dopé	Élevé	8,0E+03 à 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Dopé	Général	-	99,0 % (96/97)

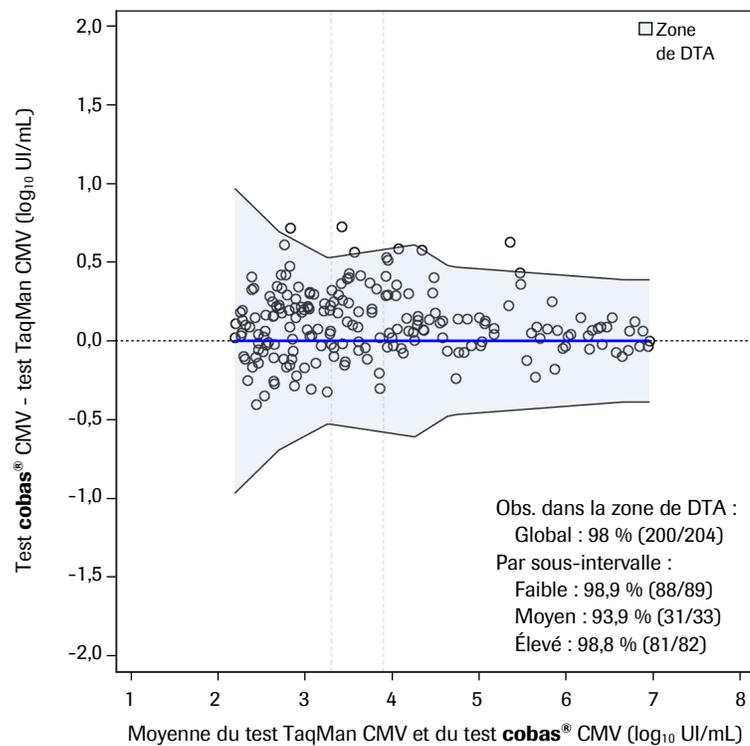
Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante. Le tableau inclut uniquement les échantillons appariés dont les résultats étaient chacun compris entre 1,37E+02 UI/mL et 9,1E+06 UI/mL, le domaine de linéarité commun des deux dosages. Les résultats appariés ont été catégorisés en intervalles basés sur le résultat du test TaqMan® CMV (UI/mL).

DTA = différence totale admissible.

^a Les intervalles médicalement pertinents équivalents (UI/mL) pour 1,37E+02 à < 2,0E+03, 2,0E+03 à < 8,0E+03 et 8,0E+03 à 9,1E+06 en log₁₀ UI/mL sont, respectivement, 2,137 à < 3,301, 3,301 à < 3,903 et 3,903 à 6,959.

Figure 15 ci-dessous présente la courbe de différence totale admissible des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons cliniques et dopés combinés.

Figure 15 Courbe de différence totale admissible (DTA) présentant la différence de charge virale (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons cliniques et dopés)

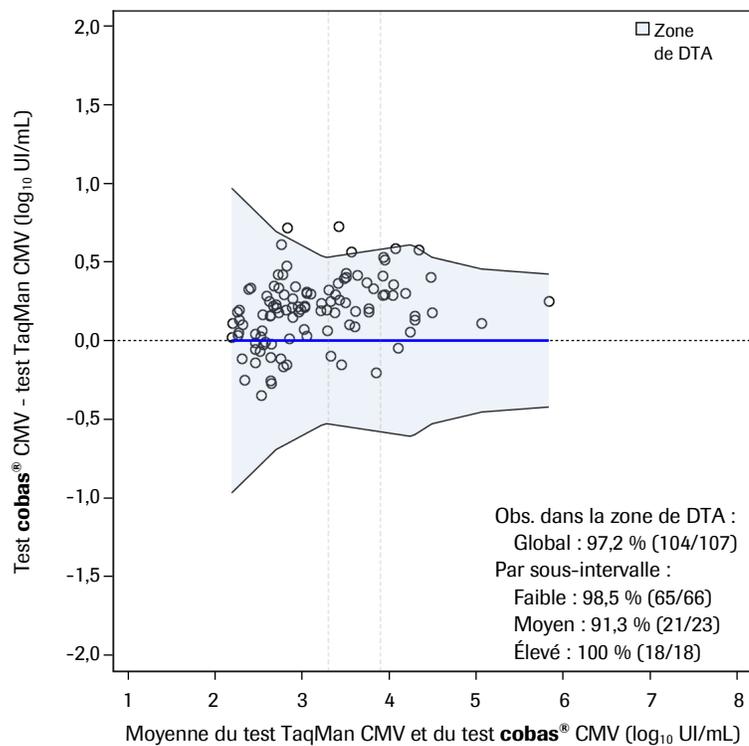


Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Figure 16 ci-dessous présente la courbe de différence totale admissible des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons cliniques.

Figure 16 Courbe de différence totale admissible (DTA) présentant la différence de charge virale (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons cliniques)

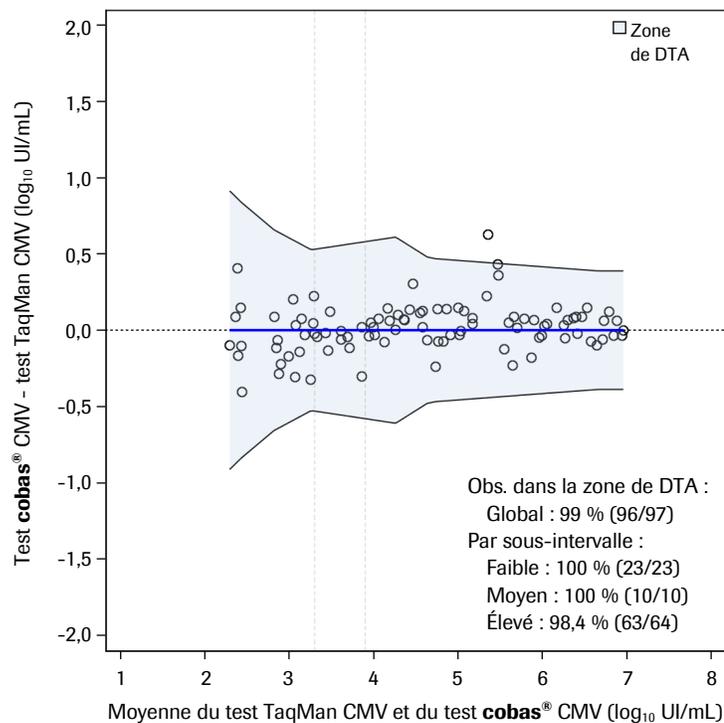


Remarque : sept échantillons issus de trois sujets ont été exclus des analyses de comparaison des méthodes en raison d'une discordance de séquence impactante.

DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Figure 17 ci-dessous présente la courbe de différence totale admissible des résultats de charge virale (\log_{10} UI/mL) du test cobas® CMV et du test TaqMan® CMV des échantillons dopés.

Figure 17 Courbe de différence totale admissible (DTA) présentant la différence de charge virale (\log_{10} UI/mL) au sein de la population ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (échantillons dopés)



DTA = différence totale admissible ; Obs. = observations.

Corrélation avec échantillons négatifs

Trente échantillons négatifs IgG CMV de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été testés sur chaque dosage et leurs résultats sont présentés dans le Tableau 55 ci-dessous.

Tableau 55 Résultats des échantillons négatifs IgG CMV testés à l'aide du test **cobas**® CMV et du test TaqMan® CMV

cobas ® CMV	Test TaqMan ® CMV Target Not Detected	Test TaqMan ® CMV < 1,37E+02 UI/mL	Test TaqMan ® CMV ≥ 1,37E+02 UI/mL	Total
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 UI/mL	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 UI/mL	0	0	0	0
Total	30	0	0	30

Remarque : la limite de quantification inférieure est de 34,5 UI/mL pour le **cobas**® CMV et de 1,37E+02 UI/mL pour le test TaqMan® CMV.

IgG = immunoglobuline G.

Conclusion

Le test **cobas**® CMV quantifie le niveau d'ADN de CMV dans le plasma EDTA avec une bonne corrélation avec le test TaqMan® CMV approuvé par la FDA. Les résultats de ces études démontrent la concordance clinique du test **cobas**® CMV avec le test TaqMan® CMV lorsqu'il est utilisé pour la surveillance du traitement chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide et les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

Type d'échantillon	Plasma EDTA
Quantité d'échantillon minimale requise	500 µL*
Volume de prise d'essai d'échantillon	350 µL
Sensibilité analytique	34,5 UI/mL
Domaine de linéarité	34,5 UI/mL à 1E+07 UI/mL
Spécificité	100 %
Génotypes détectés	Génotypes 1-4 de la glycoprotéine B du CMV
Échantillons du CMV résistants aux médicaments détectés	Échantillons du CMV résistants à Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir et Foscarnet

* Volume mort de 0,150 mL identifié pour les tubes secondaires **cobas® omni**. D'autres tubes compatibles avec les systèmes **cobas® 5800/6800/8800** (voir Assistance Utilisateur) peuvent contenir un volume mort différent et nécessiter un volume minimum plus ou moins élevé.

Symboles

Les symboles suivants sont utilisés dans toute la documentation accompagnant les produits de diagnostic par PCR de Roche.

Tableau 56 Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

 Age/DOB Âge ou date de naissance	 Dispositif non adapté aux diagnostic près du patient	 QS IU/PCR UI SQ par réaction de PCR, utiliser les unités internationales (UI) SQ par réaction de PCR pour le calcul des résultats.
 SW Logiciel auxiliaire	 Dispositif non destiné à l'autodiagnostic	 SN Numéro de série
 Assigned Range [copies/mL] Intervalle assigné (copies/mL)	 Distributeur <i>(Remarque : le pays/la région économique applicable peut être indiqué(e) sous le symbole.)</i>	 Site Site
 Assigned Range [IU/mL] Intervalle assigné (UI/mL)	 Ne pas réutiliser	 Procedure Standard Procédure standard
 EC REP Mandataire dans la Communauté européenne	 Femme	 STERILE EO Stérilisé à l'aide d'oxyde d'éthylène
 BARCODE Fiche technique à code-barres	 Pour évaluation des performances DIV uniquement	 Conserver dans un endroit sombre
 LOT Code de la série	 GTIN Code article international	 Limites de température
 Risques biologiques	 Importateur	 TDF Fichier de définition de tests
 REF Référence du catalogue	 IVD Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	 Orienté vers le haut
 Marquage CE de conformité ; ce dispositif est conforme aux exigences en vigueur concernant le marquage CE d'un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	 LLR Limite inférieure de l'intervalle assigné	 Procedure UltraSensitive Procédure ultrasensible
 Collect Date Date de collecte	 Homme	 UDI Identifiant unique des dispositifs
 Consulter les instructions d'utilisation	 Fabricant	 ULR Limite supérieure de l'intervalle assigné
 Contenu suffisant pour <n> tests	 CONTROL - Contrôle négatif	 Urine Fill Line Ligne de remplissage d'urine
 CONTENT Contenu du kit	 NON STERILE Non stérile	 Rx Only Pour les États-Unis : Attention : la législation fédérale américaine limite la vente de ce dispositif aux professionnels de santé autorisés à exercer.
 CONTROL Contrôle	 ? Nom du patient	 Date limite d'utilisation
 Date de fabrication	 # Numéro patient	
 Dispositif de diagnostic près du patient	 Retirer ici	
 Dispositif d'autodiagnostic	 CONTROL + Contrôle positif	
	 QS copies / PCR Copies SQ par réaction de PCR, utiliser les copies SQ par réaction de PCR pour le calcul des résultats.	

Assistance technique

Pour bénéficier d'une assistance technique, merci de vous adresser à votre filiale locale :
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricant et importateur

Tableau 57 Fabricant et importateur

Fabriqué aux États-Unis



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

Fabriqué aux États-Unis



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marques commerciales et brevets

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

Droit d'auteur

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Références

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.

Révision du document

Informations sur la révision du document	
Doc Rev. 5.0 12/2024	<p>Ajout d'informations relatives à la version du logiciel 2.0 pour les systèmes cobas® 6800/8800.</p> <p>Ajout du code NIBSC : 09/162 pour le standard international de l'OMS.</p> <p>Retrait des P/N des consommables, référence aux informations détaillées relatives aux consommables dans l'Assistance Utilisateur des systèmes cobas® 5800 et cobas® 6800/8800.</p> <p>Retrait du symbole « Rx Only » de la page de couverture.</p> <p>Mise à jour de la page des symboles harmonisés.</p> <p>Ajout du symbole « IVD ».</p> <p>Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.</p>

Le résumé du rapport sur la sécurité et les performances peut être consulté en utilisant le lien suivant :
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.