

# **cobas**<sup>®</sup> CMV

## **Xét nghiệm định lượng acid nucleic sử dụng trên các hệ thống cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800**

Dùng trong chẩn đoán in vitro

**cobas**<sup>®</sup> CMV

P/N: 09040897190

**Dùng trên hệ thống cobas<sup>®</sup> 5800 System**

**cobas**<sup>®</sup> CMV Control Kit

P/N: 09040919190

**cobas**<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

**Dùng trên các hệ thống cobas<sup>®</sup> 6800/8800  
Systems**

**cobas**<sup>®</sup> CMV Control Kit

P/N: 07001037190 hoặc

P/N: 09040919190

**cobas**<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 hoặc

P/N: 09051554190

# Mục lục

<b>Mục đích sử dụng</b> .....	<b>4</b>
<b>Tóm tắt và diễn giải xét nghiệm</b> .....	<b>4</b>
<b>Thuốc thử và vật liệu</b> .....	<b>7</b>
Thuốc thử <b>cobas®</b> CMV và mẫu chứng .....	7
Thuốc thử <b>cobas®</b> <b>omni</b> để chuẩn bị mẫu.....	11
Yêu cầu về bảo quản và xử lý thuốc thử .....	12
Yêu cầu về xử lý thuốc thử cho hệ thống <b>cobas®</b> 5800 .....	13
Yêu cầu về xử lý thuốc thử cho hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800 .....	14
Vật liệu yêu cầu thêm cho hệ thống <b>cobas®</b> 5800.....	15
Vật liệu yêu cầu thêm cho hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800 .....	16
Thiết bị và phần mềm yêu cầu .....	16
<b>Yêu cầu về thận trọng và thao tác</b> .....	<b>17</b>
Cảnh báo và thận trọng.....	17
Sử dụng thuốc thử .....	17
Thực hành tốt phòng thí nghiệm .....	18
<b>Lấy mẫu, vận chuyển, và bảo quản</b> .....	<b>18</b>
Mẫu.....	18
<b>Hướng dẫn sử dụng</b> .....	<b>20</b>
Lưu ý quy trình.....	20
Chạy <b>cobas®</b> CMV trên hệ thống <b>cobas®</b> 5800 .....	20
Chạy <b>cobas®</b> CMV trên hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800 .....	22
<b>Kết quả</b> .....	<b>23</b>
Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống <b>cobas®</b> 5800.....	23
Các kết quả của mẫu chứng trên hệ thống <b>cobas®</b> 5800 .....	23
Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800.....	23
Biện luận kết quả.....	24
Biện luận kết quả trên hệ thống <b>cobas®</b> 5800 .....	25
Biện luận kết quả trên hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800 .....	25
Các giới hạn về quy trình .....	26
<b>Đánh giá hiệu năng cận lâm sàng</b> .....	<b>27</b>
Đặc tính hiệu năng chính được thực hiện trên hệ thống <b>cobas®</b> 6800/8800.....	27
Giới hạn phát hiện (LoD) .....	27
Khoảng tuyến tính .....	28
Độ chụm - trong phòng xét nghiệm.....	29
Thảm định kiểu gen .....	30
Thảm định xét nghiệm trên mẫu CMV kháng thuốc .....	31
Độ đặc hiệu.....	32
Độ đặc hiệu phân tích .....	32
Độ đặc hiệu phân tích – chất gây nhiễu.....	33
Hiệu năng so sánh với xét nghiệm COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV.....	34

Sai số hệ thống.....	35
Nhiễm chéo.....	35
<b>Đánh giá hiệu năng lâm sàng được thực hiện trên hệ thống cobas® 6800/8800.....</b>	<b>36</b>
Độ tái lập lâm sàng.....	36
Đánh giá hiệu năng lâm sàng: quần thể bệnh nhân ghép tạng (SOT).....	38
Sự phù hợp lâm sàng trong quần thể bệnh nhân ghép tạng (SOT).....	40
Tương đồng tại đường chuẩn.....	40
Phân tích sự phân giải mỗi ngày.....	44
Sự tương đồng tổng thể giữa các mức tải lượng vi rút khác nhau.....	47
So sánh phương pháp trong quần thể bệnh nhân ghép tạng rắn.....	51
Độ sai lệch tại các mức tải lượng vi rút đã chọn.....	55
Chênh lệch bất cặp trung bình.....	56
Tổng chênh lệch cho phép (ATD).....	57
Tương đồng với các mẫu âm tính.....	60
Đánh giá hiệu năng lâm sàng: quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT).....	61
Sự phù hợp lâm sàng trong quần thể HSCT.....	62
So sánh phương pháp trong quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu.....	73
Kết luận.....	83
Sự tương quan giữa các hệ thống / So sánh giữa các hệ thống.....	83
<b>Thông tin bổ sung.....</b>	<b>84</b>
Tính năng chính của xét nghiệm.....	84
Ký hiệu.....	85
Hỗ trợ kỹ thuật.....	87
Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất.....	87
Thương hiệu và bản quyền.....	87
Bản quyền.....	87
Tài liệu tham khảo.....	88
Sửa đổi tài liệu.....	90

## Mục đích sử dụng

**cobas**® CMV là một xét nghiệm khuếch đại acid nucleic in vitro để định lượng DNA cytomegalovirus (CMV) trong huyết tương người chống đông bằng EDTA.

**cobas**® CMV được chỉ định hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi CMV ở bệnh nhân ghép tạng và bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Xét nghiệm được sử dụng ở những nhóm bệnh nhân này để đánh giá sự cần thiết phải bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi rút. Ở bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc kháng CMV, các lần đo tải lượng DNA liên tiếp có thể được sử dụng để đánh giá đáp ứng của vi rút đối với quá trình điều trị.

Kết quả từ xét nghiệm **cobas**® CMV phải được biện luận dựa trên tất cả các kết quả lâm sàng và kết quả xét nghiệm có liên quan.

## Tóm tắt và diễn giải xét nghiệm

### Bối cảnh

Cytomegalovirus (CMV) người là một mầm bệnh vi rút thuộc họ vi rút herpes được tìm thấy khắp nơi trong các cộng đồng trên toàn thế giới.<sup>1,2</sup> Ở vật chủ có khả năng miễn dịch, việc nhiễm CMV thường không có triệu chứng nhưng việc nhiễm sinh tan nguyên phát có thể biểu hiện như một hội chứng giống tăng bạch cầu đơn nhân cấp. Sau khi mắc, CMV thường tồn tại dưới dạng nhiễm trùng tiềm ẩn suốt đời nhưng vi rút có thể kích hoạt theo từng giai đoạn. Các tế bào đơn nhân máu ngoại biên của dòng tủy (nhưng không phải tế bào lympho) và các tế bào nội mô đường như là vị trí nhiễm CMV chính.<sup>3</sup> CMV tồn tại ở giai đoạn tiềm ẩn trong tế bào đơn nhân/đại thực bào ở người.<sup>2</sup> Những người bị nhiễm tiềm ẩn có thể mang virus không biểu hiện triệu chứng trong dịch cơ thể (ví dụ nước tiểu, nước bọt) và do đó lây sang người khác. Người bị suy giảm miễn dịch, bao gồm cả trẻ sơ sinh, bệnh nhân cấy ghép và bệnh nhân AIDS, có nguy cơ cao phát triển bệnh nhiễm CMV nguyên phát nặng hoặc tái kích hoạt CMV tiềm ẩn dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao.<sup>4</sup> Biểu hiện nghiêm trọng của bệnh do CMV bao gồm viêm võng mạc, viêm đa rễ thần kinh, viêm dạ dày ruột, viêm gan, viêm não, viêm thực quản, viêm ruột, viêm tụy, viêm thận, thải ghép cơ quan, viêm phổi kẽ và hội chứng vi rút CMV.<sup>5-7</sup>

Sự hiểu biết hiện tại của chúng tôi về ngưỡng lâm sàng của sự phát triển bệnh do CMV đến từ một loạt các nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật, dân số nghiên cứu, và điểm kết thúc khác nhau.<sup>8-13</sup> Nhìn chung, tải lượng virus cao liên quan chặt chẽ với nguy cơ phát triển bệnh do CMV. Mối liên hệ giữa lượng vi rút trong máu và bệnh theo hàm sigmoid, nghĩa là nguy cơ bệnh do CMV tăng đáng kể sau khi tải lượng vi rút đạt tới "ngưỡng quan trọng". Ví dụ, khi sử dụng một xét nghiệm DNA CMV máu toàn phần được phát triển trong phòng thí nghiệm để kiểm tra ở bệnh nhân ghép gan, giá trị ngưỡng của DNA CMV  $\geq 5 \log_{10}$  bản sao /mL.<sup>11</sup> Ở bệnh nhân HIV/AIDS, nồng độ DNA CMV có liên quan với nguy cơ mắc bệnh do CMV và nguy cơ tử vong chung.<sup>14-17</sup>

Tuy nhiên, những phương pháp định lượng DNA CMV được phát triển trong phòng thí nghiệm hiện nay còn giới hạn do thiếu các kết quả chuẩn hóa, điều này có thể dẫn đến sự khác biệt lớn giữa các phòng thí nghiệm và giữa các xét nghiệm.<sup>18</sup> Thẩm định độ tái lập của tải lượng virus DNA CMV là rất quan trọng để đảm bảo sự nhất quán giữa các kết quả để theo dõi bệnh nhân nhiễm CMV. Các hướng dẫn hiện tại dựa vào độ chụm của các xét nghiệm PCR đề xuất rằng những thay đổi trong phép đo tải lượng vi rút liên tiếp phải gấp ít nhất 3 lần ( $0.5 \log_{10}$ ) để đại diện cho các thay đổi quan trọng về sinh học. Vì mức biến thiên lớn nhất xảy ra ở nồng độ thấp, các thay đổi về tải lượng vi rút có thể cần nhiều hơn 5 lần ( $0.7 \log_{10}$ ) khi các giá trị chuẩn độ gần giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm, được xem là đáng kể.<sup>10</sup>

Trong khi ngưỡng chính xác vẫn còn là một đề tài tranh luận do sự biến thiên giữa các xét nghiệm thì khái niệm ngưỡng quan trọng được xem là có giá trị và đã được báo cáo trong các nghiên cứu lịch sử tự nhiên cho thấy các giá trị tải lượng vi rút cao hơn tương quan với nguy cơ gia tăng sự phát triển bệnh CMV.<sup>8-12</sup> Một nghiên cứu sử dụng xét nghiệm COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR Test đã thiết lập một chỉ số ngưỡng để dự đoán bệnh từ 2,000 đến 5,000 bản sao/mL ở các bệnh nhân ghép gan huyết thanh dương tính CMV<sup>10</sup>.

### Cơ sở của xét nghiệm NAT

Các phương pháp trong phòng thí nghiệm để chẩn đoán nhiễm trùng lan tỏa và bệnh ở phủ tạng hoạt động do CMV ở người bao gồm phân lập vi rút bằng cách nuôi cấy từ bạch cầu máu ngoại vi (PBL), mô học sinh thiết, phương pháp huyết thanh học, đo kháng nguyên máu pp65 và phát hiện DNA CMV bằng phương pháp chuỗi phản ứng trùng hợp (PCR).<sup>19</sup> Xét nghiệm huyết thanh chỉ là giá trị để xác định khi một bệnh nhân đã bị nhiễm CMV trước đó và có nguy cơ tái kích hoạt vi rút ở thể hoạt động. Các phương pháp nuôi cấy có giá trị tiên đoán kém; cần thời gian xoay vòng lớn hơn 48 giờ và có giới hạn sử dụng đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Xét nghiệm kháng nguyên máu pp65 cần nhiều công sức và yêu cầu máu phải được xử lý trong vòng 6 giờ sau khi lấy mẫu do sự giảm kháng nguyên máu trong khi bảo quản.<sup>20</sup> Xét nghiệm pp65 cũng khó khăn khi thực hiện trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính. Phát hiện trực tiếp DNA CMV bằng phương pháp PCR thời gian thực có khả năng cung cấp một phạm vi hoạt động rộng, độ chụm và độ nhạy cao.

### Diễn giải xét nghiệm

**cobas®** CMV là một xét nghiệm định lượng chạy trên các hệ thống **cobas®** 5800 System, **cobas®** 6800 System và **cobas®** 8800 System. **cobas®** CMV cho phép phát hiện và định lượng DNA CMV trong huyết tương chống đông bằng EDTA của bệnh nhân bị nhiễm. Tải lượng vi rút được định lượng dựa theo chuẩn định lượng non-CMV DNA (DNA-QS), được cho vào trong mỗi mẫu trong quá trình chuẩn bị mẫu. DNA-QS cũng có vai trò giúp kiểm soát toàn bộ quá trình chuẩn bị mẫu và quá trình khuếch đại PCR. Ngoài ra, xét nghiệm này sử dụng ba mẫu chứng: một mẫu chứng dương tính nồng độ cao, một mẫu chứng dương tính nồng độ thấp và một mẫu chứng âm tính. Các mẫu chứng dương tính nồng độ cao và nồng độ thấp được sản xuất bằng cách pha loãng từ dung dịch gốc có nồng độ có thể truy nguyên theo Tiêu chuẩn Quốc tế CMV của WHO. Mỗi lô bộ kit Khuếch đại/Phát hiện đều được hiệu chuẩn có thể truy nguyên theo Tiêu chuẩn Quốc tế CMV của WHO.

### Nguyên lý xét nghiệm

Xét nghiệm **cobas®** CMV dựa trên kỹ thuật chuẩn bị mẫu hoàn toàn tự động (tách chiết và tinh sạch acid nucleic) sau đó khuếch đại và phát hiện bằng PCR. Hệ thống **cobas®** 5800 được thiết kế tích hợp đầy đủ chức năng trong một hệ thống. Hệ thống **cobas®** 6800/8800 bao gồm mô đun cung cấp mẫu, mô đun vận chuyển mẫu, mô đun xử lý mẫu, và mô đun phân tích mẫu. Quản lý dữ liệu tự động được thực hiện bởi các phần mềm hệ thống **cobas®** 5800 hoặc **cobas®** 6800/8800, là phần mềm gắn kết quả xét nghiệm cho tất cả các xét nghiệm bao gồm không phát hiện đích, phát hiện DNA CMV < LLoQ (giới hạn định lượng dưới), phát hiện DNA CMV > ULoQ (giới hạn định lượng trên) hoặc một giá trị nằm trong khoảng tuyến tính LLoQ < x < ULoQ. Các kết quả có thể được xem xét trực tiếp trên màn hình hệ thống, xuất và in ra dưới dạng báo cáo.

Acid nucleic từ mẫu bệnh phẩm và phân tử DNA-QS lambda thêm vào từng mẫu được tách chiết đồng thời. Tóm lại, acid nucleic của vi rút được phóng thích bằng cách thêm proteinase và thuốc thử ly giải vào mẫu. Acid nucleic phóng thích ra được gắn kết lên bề mặt silica của các hạt thủy tinh từ tính thêm vào. Các thành phần và tạp chất không gắn kết, như protein biến tính, mảnh vỡ tế bào, và các chất có khả năng

ức chế PCR được loại bỏ trong các bước rửa tiếp đó và acid nucleic tinh sạch được rửa giải khỏi các hạt thủy tinh bằng đệm rửa giải ở nhiệt độ cao.

Khuếch đại chọn lọc acid nucleic đích từ mẫu thử được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn mồi xuôi và mồi ngược đặc hiệu với vi rút đích, là các đoạn mồi được chọn lọc từ các vùng được bảo tồn cao của gen CMV DNA polymerase (UL54). Khuếch đại chọn lọc DNA-QS được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn mồi xuôi và mồi ngược đặc hiệu với trình tự được chọn lựa để không có sự tương đồng với bộ gen CMV. Enzyme DNA polymerase bền nhiệt được sử dụng cho quá trình khuếch đại. Các trình tự đích và DNA-QS được khuếch đại đồng thời sử dụng một chu trình nhiệt khuếch đại PCR chung với nhiệt độ các bước và số chu kỳ được xác định trước. Hỗn hợp master mix chứa deoxyuridine triphosphate (dUTP), thay cho deoxythymidine triphosphate (dTTP), được kết hợp vào DNA mới tổng hợp (sản phẩm khuếch đại).<sup>21-23</sup> Bất kỳ sản phẩm khuếch đại nào nhiễm từ các mẻ chạy PCR trước đó đều bị loại bỏ bởi men AmpErase chứa trong hỗn hợp PCR, khi gia nhiệt trong chu trình nhiệt đầu tiên. Tuy nhiên, các sản phẩm khuếch đại mới được tạo thành không bị loại bỏ do men AmpErase bị bất hoạt ngay khi nhiệt độ trên 55°C.

Hỗn hợp phản ứng PCR của xét nghiệm **cobas**® CMV chứa một mẫu dò phát hiện đặc hiệu cho trình tự đích CMV và một cho DNA-QS. Các mẫu dò được đánh dấu với các nhóm phát huỳnh quang đặc hiệu với đích cho phép phát hiện đồng thời CMV đích và DNA-QS trong hai kênh đích khác nhau.<sup>24,25</sup> Các tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò nguyên vẹn bị bất hoạt bởi nhóm dập tắt huỳnh quang. Trong bước khuếch đại PCR, sự bắt cặp đặc hiệu giữa đoạn dò với khuôn DNA sợi đơn theo sau bởi sự phân cắt mẫu dò theo hướng 5'-3' bởi hoạt tính nuclease của DNA polymerase làm phân chia các nhóm phát huỳnh quang và dập tắt huỳnh quang và tạo ra các tín hiệu huỳnh quang. Với mỗi chu kỳ PCR, số lượng của mẫu dò đã phân cắt được tạo ra càng tăng và tín hiệu tích lũy của nhóm phát huỳnh quang đồng thời tăng. Việc phát hiện tín hiệu theo thời gian thực và phân biệt các sản phẩm PCR được thực hiện bằng cách đo huỳnh quang của các nhóm phát huỳnh quang giải phóng tương ứng cho tín hiệu gen đích và DNA-QS.

# Thuốc thử và vật liệu

## Thuốc thử cobas® CMV và mẫu chứng

Vật liệu được cung cấp trong hộp xét nghiệm cobas® CMV được trình bày ở Bảng 1. Vật liệu cần thiết, không cung cấp sẵn được trình bày trong Bảng 2 đến Bảng 4, Bảng 8, và Bảng 9.

Vui lòng xem phần **Thuốc thử và vật liệu** và phần **Yêu cầu về thận trọng và thao tác** để biết thông tin nguy cơ cho sản phẩm.

### Bảng 1 cobas® CMV

(CMV)

Bảo quản ở 2-8°C

Hộp cassette 192 xét nghiệm (P/N 09040897190)





Thành phần hộp thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử 192 xét nghiệm
<b>Proteinase Solution (PASE)</b>	Tris buffer, < 0.05% EDTA, calci chloride, calci acetate, 8% proteinase, glycerol EUH210: Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn khi có yêu cầu. EUH208: Chứa subtilisin. Có thể gây phản ứng dị ứng.	22.3 mL
<b>DNA Quantitation Standard (DNA-QS)</b>	Đệm Tris, < 0.05% EDTA, < 0.001% cấu trúc DNA không CMV chứa đoạn môi gắn kết không CMV và một vùng duy nhất cho đoạn dò (DNA không nhiễm), < 0.002% Poly rA RNA (tổng hợp), < 0.1% natri azide	21.2 mL
<b>Elution Buffer (EB)</b>	Đệm Tris, 0.2% methyl-4 hydroxybenzoate	21.2 mL
<b>Thuốc thử Master Mix 1 (MMX-R1)</b>	Mangan acetate, kali hydroxide, < 0.1% natri azide	7.5 mL
<b>Thuốc thử CMV Master Mix 2 (CMV MMX-R2)</b>	Đệm Tricine buffer, kali acetate, < 18% dimethyl sulfoxide, glycerol, < 0.1% Tween 20, EDTA, < 0.12% dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0.01% các đoạn môi xuôi và môi ngược CMV, < 0.01% các đoạn môi xuôi và môi ngược Chuẩn định lượng, < 0.01% các đoạn dò oligonucleotide đánh dấu huỳnh quang đặc hiệu cho CMV và Chuẩn định lượng CMV, < 0.01% oligonucleotide aptamer, < 0.01% Z05D DNA polymerase, < 0.10% AmpErase (uracil-N- glycosylase) enzyme (vi khuẩn), < 0.1% natri azide	9.7 mL

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

Bảo quản ở 2-8°C

Dùng trên hệ thống cobas® 5800 System (P/N 09040919190)

Dùng trên hệ thống cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07001037190 hoặc P/N 09040919190)

Thành phần hộp thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử	Ký hiệu an toàn và cảnh báo*
<b>CMV Low Positive Control (CMV L(+))C</b>	< 0.001% DNA CMV tổng hợp (plasmid) đóng gói trong thực khuẩn thể Lambda phủ protein, huyết tương người bình thường, không phát hiện DNA CMV bằng các phương pháp PCR. Chất bảo quản 0.1% ProClin® 300**	4 mL (8 x 0.5 mL)	  <p><b>CẢNH BÁO</b> H317: Có thể gây phản ứng dị ứng da. H412: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài. P261: Tránh hít bụi/hoi khói/khí/sương mù/hoi/bụi phun. P273: Tránh thải ra môi trường. P280: Đeo găng tay bảo vệ. P333 + P313: Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/ chăm sóc y tế. P362 + P364: Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại. P501: Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận. 55965-84-9 sản phẩm phản ứng của: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [Số EC 247- 500-7] và 2-methyl-2H -isothiazol-3-one [Số EC 220-239-6] (3:1)</p>
<b>CMV High Positive Control (CMV H(+))C</b>	< 0.001% DNA CMV tổng hợp (plasmid) đóng gói trong thực khuẩn thể Lambda phủ protein, huyết tương người bình thường, không phát hiện DNA CMV bằng các phương pháp PCR. Chất bảo quản 0.1% ProClin® 300**	4 mL (8 x 0.5 mL)	  <p><b>CẢNH BÁO</b> H317: Có thể gây phản ứng dị ứng da. H412: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài. P261: Tránh hít bụi/hoi khói/khí/sương mù/hoi/bụi phun. P273: Tránh thải ra môi trường. P280: Đeo găng tay bảo vệ.</p>

			<p>P333 + P313: Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/ chăm sóc y tế.</p> <p>P362 + P364: Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.</p> <p>P501: Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.</p> <p>55965-84-9 sản phẩm phản ứng của: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [Số EC 247- 500-7] và 2-methyl-2H -isothiazol-3-one [Số EC 220-239-6] (3:1)</p>
--	--	--	--

\*Nhãn an toàn sản phẩm chủ yếu theo hướng dẫn của GHS Châu Âu


\*\*Chất hoặc hỗn hợp nguy hiểm

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

Bảo quản ở 2-8°C

Dùng trên hệ thống cobas® 5800 System (P/N 09051554190)

Dùng trên hệ thống cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07002220190 và P/N 09051554190)


Thành phần hộp thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử	Ký hiệu an toàn và cảnh báo*
<b>Mẫu chứng âm huyết trung người bình thường (NHP-NC)</b>	Huyết tương người bình thường, không có phản ứng với các xét nghiệm kháng thể kháng HCV, kháng thể kháng HIV-1/2, HBsAg, kháng thể kháng HBc đã được cấp phép; không phát hiện RNA HIV-1, RNA HIV-2, RNA HCV và DNA HBV bằng các phương pháp PCR.  < 0.1% chất bảo quản ProClin® 300**	16 mL  (16 x 1 mL)	 <p><b>CẢNH BÁO</b></p> <p>H317: Có thể gây phản ứng dị ứng da. P261: Tránh hít bụi/hoi khói/khí/sương mù/hoi/bụi phun.</p> <p>P272: Quần áo làm việc bị nhiễm không được phép mang ra khỏi nơi làm việc.</p> <p>P280: Đeo găng tay bảo vệ.</p> <p>P333 + P313: Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.</p> <p>P362 + P364: Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.</p> <p>P501: Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.</p> <p>55965-84-9 sản phẩm phản ứng của: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3- one [Số EC 247- 500-7] và 2-methyl- 2H -isothiazol-3-one [Số EC 220- 239-6] (3:1)</p>

\*Nhãn an toàn sản phẩm chủ yếu theo hướng dẫn của GHS Châu Âu

\*\*Chất hoặc hỗn hợp nguy hiểm

## Thuốc thử cobas® omni để chuẩn bị mẫu

**Bảng 4** Thuốc thử cobas® omni để chuẩn bị mẫu

Thuốc thử	Thành phần thuốc thử	Số lượng cho mỗi hộp thuốc thử	Ký hiệu an toàn và cảnh báo*
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Bảo quản ở 2-8°C (P/N 06997546190)	Hạt thủy tinh từ tính, đệm Tris, methyl-4 hydroxybenzoate 0.1%, natri azide < 0.1%	480 xét nghiệm	Không áp dụng
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Bảo quản ở 2-8°C (P/N 06997511190)	Đệm Tris, 0.1% methyl-4 hydroxybenzoate, < 0.1% natri azide	4 x 875 mL	Không áp dụng
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Bảo quản ở 2-8°C (P/N 06997538190)	43% (w/w) guanidine thiocyanate**, 5% (w/v) polydocanol**, 2% (w/v) dithiothreitol, dihydro natri citrate  EUH032: Tiếp xúc với acid giải phóng khí rất độc.	4 x 875 mL	 <p><b>NGUY HIỂM</b>            H302 + H332: Có hại nếu nuốt phải hoặc hít phải            H314: Có thể gây bỏng nặng và tổn thương mắt.            H412: Độc hại với sinh vật thủy sinh với hậu quả lâu dài.            P261: Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.            P273: Tránh thải ra môi trường.            P280: Mang găng tay bảo hộ/ quần áo bảo hộ/ dụng cụ bảo vệ mắt/ dụng cụ bảo vệ mặt.            P303 + P361 + P353: NẾU TRÊN DA (hoặc tóc): Cởi bỏ ngay lập tức tất cả quần áo bị nhiễm. Rửa sạch da bằng nước.            P304 + P340 + P310: NẾU HÍT PHẢI: Chuyển nạn nhân đến khu vực có không khí sạch và giữ ở tư thế thoải mái để thở. Gọi TRUNG TÂM CHỐNG ĐỘC/ bác sĩ.</p>

			<p>P305 + P351 + P338 + P310: <b>NẾU VÀO MẮT:</b> Rửa cẩn thận bằng nước trong vài phút. Gỡ kính áp tròng, nếu có và dễ thực hiện. Tiếp tục rửa. Ngay lập tức gọi <b>TRUNG TÂM CHỐNG ĐỘC/</b> bác sĩ.</p> <p>593-84-0 Guanidinium thiocyanate 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
<p><b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Bảo quản ở 15-30°C (P/N 06997503190)</p>	Natri citrate dihydrate, 0.1% methyl-4 hydroxybenzoate	4.2 L	Không áp dụng

\* Nhãn an toàn sản phẩm chủ yếu theo hướng dẫn của GHS Châu Âu

\*\*Chất hoặc hỗn hợp nguy hiểm

## Yêu cầu về bảo quản và xử lý thuốc thử

Thuốc thử nên được bảo quản và xử lý như quy định trong Bảng 5, Bảng 6 và Bảng 7.

Khi thuốc thử không được nạp lên các hệ thống **cobas® 5800** hoặc **cobas® 6800/8800**, bảo quản chúng ở nhiệt độ tương ứng quy định trong Bảng 5.

**Bảng 5** Bảo quản thuốc thử (khi thuốc thử không ở trên hệ thống)

Thuốc thử	Nhiệt độ bảo quản
<b>cobas® CMV</b>	2–8°C
<b>cobas® CMV Control Kit</b>	2–8°C
<b>cobas® NHP Negative Control Kit</b>	2–8°C
<b>cobas® omni Lysis Reagent</b>	2–8°C
<b>cobas® omni MGP Reagent</b>	2–8°C
<b>cobas® omni Specimen Diluent</b>	2–8°C
<b>cobas® omni Wash Reagent</b>	15-30°C

## Yêu cầu về xử lý thuốc thử cho hệ thống cobas® 5800

Thuốc thử được nạp lên hệ thống cobas® 5800 được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp và hạn dùng của thuốc thử được giám sát bởi hệ thống. Hệ thống chỉ cho phép sử dụng thuốc thử khi thỏa tất cả các điều kiện trong Bảng 6. Hệ thống tự động ngăn chặn việc sử dụng các thuốc thử quá hạn sử dụng. Bảng 6 cho phép người sử dụng hiểu các điều kiện xử lý thuốc thử được thực thi bởi hệ thống cobas® 5800.

**Bảng 6** Điều kiện hết hạn sử dụng của thuốc thử được thực thi bởi hệ thống cobas® 5800

Thuốc thử	Ngày hết hạn của hộp thuốc thử	Độ ổn định hộp thuốc thử đã mở nắp	Số lượt chạy mà hộp thuốc thử có thể được sử dụng	Thời gian ổn định trên máy
cobas® CMV	Hạn dùng không quá	90 ngày kể từ ngày đầu tiên sử dụng	Tối đa 40 lần chạy	Tối đa 36 ngày**
cobas® CMV Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 36 ngày**
cobas® NHP Negative Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 36 ngày**
cobas® omni Lysis Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni MGP Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Specimen Diluent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Wash Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng

\* Thuốc thử sử dụng một lần

\*\*Thời gian được đo kể từ lần đầu tiên nạp thuốc thử lên hệ thống cobas® 5800.

## Yêu cầu về xử lý thuốc thử cho hệ thống cobas® 6800/8800

Thuốc thử được nạp lên hệ thống cobas® 6800/8800 được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp và hạn dùng của thuốc thử được giám sát bởi hệ thống. Hệ thống cobas® 6800/8800 chỉ cho phép sử dụng thuốc thử khi thỏa tất cả các điều kiện trong Bảng 7. Hệ thống tự động ngăn chặn việc sử dụng các thuốc thử quá hạn sử dụng. Bảng 7 cho phép người sử dụng hiểu các điều kiện xử lý thuốc thử được thực thi bởi hệ thống cobas® 6800/8800.

**Bảng 7** Điều kiện hết hạn sử dụng của thuốc thử được thực thi bởi hệ thống cobas® 6800/8800

Thuốc thử	Ngày hết hạn của hộp thuốc thử	Độ ổn định hộp thuốc thử đã mở nắp	Số lượt chạy mà hộp thuốc thử có thể được sử dụng	Độ ổn định trên máy (thời gian tích lũy trên máy bên ngoài tủ lạnh)
cobas® CMV	Hạn dùng không quá	90 ngày kể từ ngày đầu tiên sử dụng	Tối đa 40 lượt chạy	Tối đa 40 giờ
cobas® CMV Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 8 giờ
cobas® NHP Negative Control Kit	Hạn dùng không quá	Không áp dụng*	Không áp dụng	Tối đa 10 giờ
cobas® omni Lysis Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni MGP Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Specimen Diluent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng
cobas® omni Wash Reagent	Hạn dùng không quá	30 ngày kể từ khi nạp lên máy**	Không áp dụng	Không áp dụng

\* Thuốc thử sử dụng một lần

\*\* Thời gian được đo kể từ lần đầu tiên nạp thuốc thử lên hệ thống cobas® 6800/8800.

### **Hạn dùng:**

cobas® CMV (P/N 09040897190)	Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 24 tháng Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc
cobas® CMV Control Kit (P/N 09040919190)	Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 24 tháng Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc

## Vật liệu yêu cầu thêm cho hệ thống cobas® 5800

**Bảng 8** Vật liệu và vật tư tiêu hao được sử dụng trên hệ thống cobas® 5800

Vật liệu	P/N
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24	08413975001
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24	08499853001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1mL	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300µL	07345607001
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190
Solid Waste Bag	07435967001
hoặc	hoặc
Solid Waste Bag With Insert	08030073001

## Vật liệu yêu cầu thêm cho hệ thống cobas® 6800/8800

**Bảng 9** Vật liệu và vật tư tiêu hao được sử dụng trên hệ thống cobas® 6800/8800

Vật liệu	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Solid Waste Bag và Solid Waste Container hoặc Solid Waste Bag With Insert và Kit Drawer Solid Waste Update	07435967001 và 07094361001 hoặc 08030073001 và 08387281001

## Thiết bị và phần mềm yêu cầu

Phần mềm hệ thống cobas® 5800 và bộ phân tích kết quả xét nghiệm cobas® CMV cho hệ thống cobas® 5800 sẽ được cài đặt trên thiết bị cobas® 5800. Phần mềm Data Manager và máy tính cho hệ thống cobas® 5800 được cung cấp cùng với hệ thống.

Phần mềm cobas® 6800/8800 và bộ phân tích cobas® CMV phải được cài đặt trên máy. Hệ thống máy chủ Instrument Gateway (IG) được cung cấp cùng với hệ thống.

**Bảng 10** Thiết bị

Thiết bị	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 Systems (Tùy chọn di chuyển)	05524245001 và 06379672001
cobas® 6800 Systems (Cố định)	05524245001 và 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Sample Supply Module	06301037001

Tham khảo Hướng dẫn vận hành hệ thống cobas® 5800 hoặc cobas® 6800/8800 (User Assistance và/hoặc User Guides) để biết thêm thông tin.

Lưu ý: Liên hệ văn phòng đại diện của Roche tại địa phương để biết danh sách đặt hàng chi tiết cho các ống mẫu chính và ống mẫu thứ cấp, giá đựng mẫu, giá đựng các đầu hút có cục máu đông và khay đựng giá được chấp nhận trên thiết bị.

# Yêu cầu về thận trọng và thao tác

## Cảnh báo và thận trọng

Như bất kỳ quy trình xét nghiệm nào, thực hành tốt phòng thí nghiệm cần thiết cho hiệu năng xét nghiệm đúng. Do độ nhạy cao của xét nghiệm này, nên thận trọng giữ cho các thuốc thử và hỗn hợp khuếch đại không bị nhiễm bẩn.

- Chỉ dùng trong chẩn đoán in vitro.
- **cobas®** CMV chưa được đánh giá để dùng như là một xét nghiệm sàng lọc sự hiện diện của CMV trong máu hoặc các sản phẩm từ máu.
- Tất cả các mẫu bệnh phẩm nên được xử lý như vật liệu có nguy cơ lây nhiễm, sử dụng quy trình thực hành tốt phòng thí nghiệm như các quy trình được nêu trong An toàn sinh học trong Phòng thí nghiệm Vi sinh và Y sinh và trong Tài liệu CLSI M29-A4.<sup>26,27</sup> Chỉ có nhân viên thành thạo trong việc xử lý vật liệu lây nhiễm và sử dụng xét nghiệm **cobas®** CMV và hệ thống **cobas®** 5800/6800/8800 mới thực hiện quy trình này.
- Tất cả vật liệu có nguồn gốc từ người nên được xem là có khả năng lây nhiễm và nên được xử lý với các thận trọng chung. Nếu xảy ra tràn đổ, khử nhiễm ngay với dung dịch 0.6% natri hypochlorite hoặc kali hypochlorite pha mới trong nước cất hoặc nước khử ion hoặc theo quy trình thích hợp tại chỗ.
- **cobas®** CMV Control Kit và **cobas®** NHP Negative Control Kit chứa huyết tương từ máu người. Nguyên liệu gốc đã được kiểm tra bằng các phương pháp PCR và đã cho thấy không phát hiện DNA CMV. Không có phương pháp xét nghiệm nào có thể đảm bảo tuyệt đối khả năng không lây nhiễm từ các sản phẩm lấy từ máu người.
- **Không đông lạnh mẫu máu toàn phần hoặc bất kỳ mẫu nào được bảo quản trong các ống lấy mẫu ban đầu.**
- Chỉ sử dụng các vật tư tiêu hao được cung cấp hoặc yêu cầu rõ để đảm bảo hiệu năng xét nghiệm tối ưu.
- Bảng dữ liệu an toàn hóa chất (SDS) có sẵn khi có yêu cầu, liên hệ văn phòng đại diện Roche tại địa phương.
- Theo dõi chặt chẽ các quy trình và hướng dẫn được cung cấp để đảm bảo xét nghiệm được thực hiện một cách chính xác. Bất kỳ sai lệch nào so với quy trình và hướng dẫn có thể ảnh hưởng đến hiệu năng xét nghiệm tối ưu.
- Có thể xảy ra kết quả dương tính giả nếu không kiểm soát nhiễm chéo mẫu thích hợp trong quá trình thao tác và xử lý mẫu.
- Thông báo cho cơ quan có thẩm quyền tại địa phương và nhà sản xuất về bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào xảy ra khi sử dụng xét nghiệm này.

## Sử dụng thuốc thử

- Thao tác với tất cả thuốc thử, mẫu chứng, và mẫu thử theo nguyên tắc thực hành tốt phòng thí nghiệm nhằm tránh nhiễm chéo giữa mẫu thử hoặc mẫu chứng.
- Trước khi sử dụng, kiểm tra cảm quan mỗi hộp cassette thuốc thử, chất pha loãng, thuốc thử ly giải, và dung dịch rửa để đảm bảo không có dấu hiệu rò rỉ. Nếu có bất kỳ dấu hiệu rò rỉ nào, không sử dụng vật liệu đó để xét nghiệm.

- **cobas® omni** Lysis Reagent chứa guanidine thiocyanate, một chất hóa học có khả năng gây hại. Tránh để những thuốc thử tiếp xúc với da, mắt, hoặc niêm mạc. Nếu có sự cố xảy ra, rửa ngay lập tức với thật nhiều nước; nếu không, có thể gây bỏng.
- Hộp thuốc thử xét nghiệm **cobas® CMV**, Thuốc thử **cobas® omni MGP**, và **cobas® omni Specimen Diluent** chứa natri azide làm chất bảo quản. Tránh để những thuốc thử tiếp xúc với da, mắt, hoặc niêm mạc. Nếu có sự cố xảy ra, rửa ngay lập tức với thật nhiều nước; nếu không, có thể gây bỏng. Nếu các thuốc thử này bị tràn, pha loãng với nước trước khi lau khô.
- Không được cho **cobas® omni** Lysis Reagent, chứa guanidine thiocyanate, tiếp xúc với dung dịch natri hypochlorite (dung dịch tẩy rửa). Hỗn hợp này có thể tạo ra khí rất độc.
- Vứt bỏ tất cả các vật liệu đã tiếp xúc với các mẫu và thuốc thử theo quy định của quốc gia, nhà nước, và địa phương.

## Thực hành tốt phòng thí nghiệm

- Không được hút pipet bằng miệng.
- Không được ăn, uống, hoặc hút thuốc trong khu vực làm việc được chỉ định.
- Mang găng tay dùng cho phòng thí nghiệm, mặc áo khoác dùng cho phòng thí nghiệm, và mang kính bảo vệ mắt khi thao tác với mẫu thử và thuốc thử. Phải thay găng tay giữa các thao tác trên mẫu thử và thuốc thử **cobas® CMV kits** và **cobas® omni** để tránh nhiễm chéo. Tránh làm dính vào găng tay khi thao tác trên mẫu thử và mẫu chứng.
- Rửa tay kỹ sau khi thao tác trên mẫu thử và bộ thuốc thử, và sau khi tháo găng tay.
- Rửa kỹ và khử nhiễm tất cả các bề mặt tại khu vực làm việc trong phòng thí nghiệm với dung dịch 0.6% natri hypochlorite hoặc kali hypochlorite pha mới trong nước cất hoặc nước khử ion. Sau đó lau bề mặt với ethanol 70%.
- Nếu tràn đổ trên thiết bị **cobas® 5800/6800/8800**, làm theo hướng dẫn trong Hướng dẫn vận hành hệ thống **cobas® 5800** hoặc **cobas® 6800/8800** (User Assistance và/hoặc User Guides) để vệ sinh và khử nhiễm bề mặt thiết bị đúng cách.

## Lấy mẫu, vận chuyển, và bảo quản

**LƯU Ý:** Thao tác trên tất cả các mẫu xét nghiệm và mẫu chứng như là mẫu bệnh phẩm có khả năng lây nhiễm.

Bảo quản tất cả mẫu ở nhiệt độ quy định.

Độ ổn định của mẫu bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ cao.

Nếu đông lạnh mẫu trong ống thứ cấp, để mẫu ở nhiệt độ phòng (15-30°C) cho đến khi rã đông hoàn toàn và sau đó trộn nhanh (ví dụ vortex trong 3-5 giây) và ly tâm để lấy tất cả thể tích mẫu ở đáy ống.

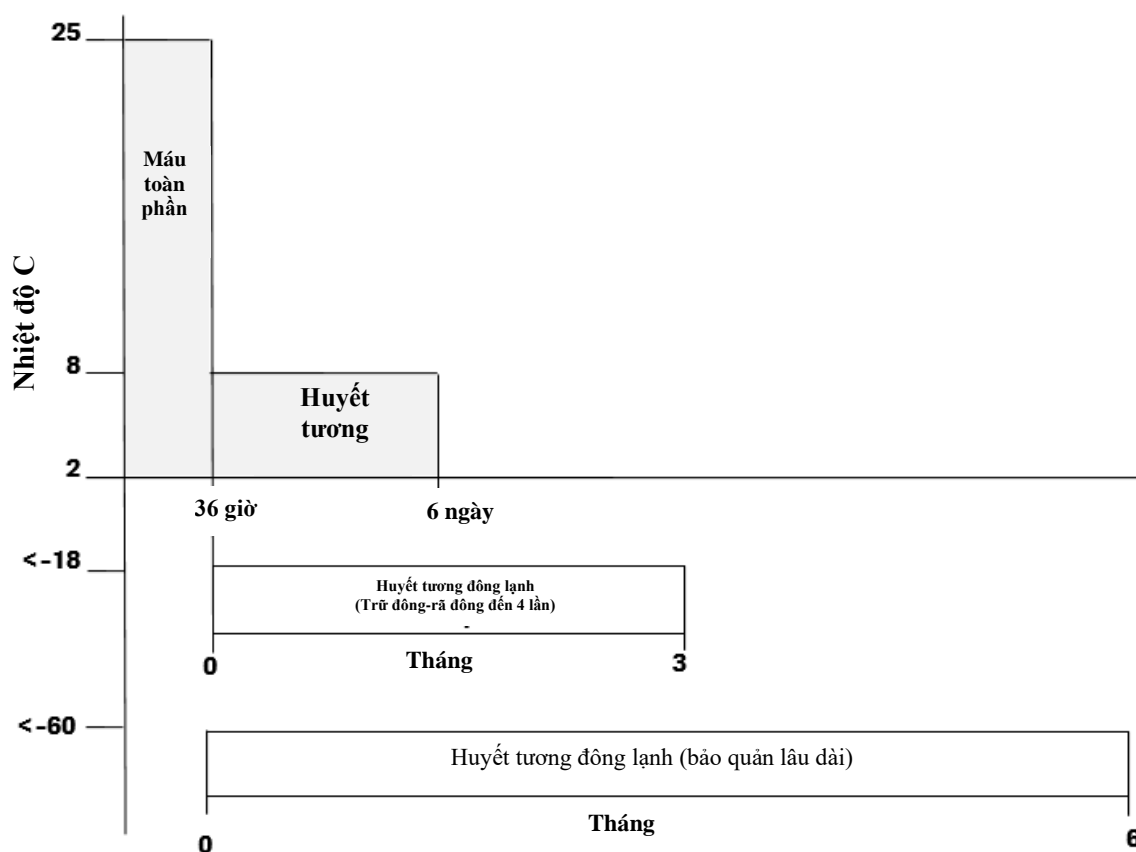
## Mẫu

- Máu toàn phần nên được lấy trong các ống chuẩn bị huyết tương BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tube cho Phương pháp xét nghiệm chẩn đoán sinh học phân tử hay trong ống tiệt trùng

dùng EDTA là chất chống đông. Tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống lấy mẫu. Tham khảo Hình 1.

- Máu toàn phần được lấy trong các ống chuẩn bị huyết tương BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tube cho Phương pháp xét nghiệm chẩn đoán sinh học phân tử hay trong ống tiết trùng dùng EDTA là chất chống đông có thể được bảo quản và/hoặc vận chuyển tối đa đến 36 giờ ở 2-25°C trước khi chuẩn bị huyết tương. Nên thực hiện ly tâm theo hướng dẫn của nhà sản xuất.
- Các mẫu huyết tương được phân tách từ máu toàn phần trong vòng 24 giờ sau khi lấy mẫu, có thể được bảo quản và/hoặc vận chuyển trong tối đa đến 6 ngày ở 2-8°C hoặc trong tối đa đến 12 tuần ở  $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Để bảo quản trong thời gian dài lên đến 6 tháng, nhiệt độ bảo quản được khuyến cáo là  $-75^{\circ}\text{C} \pm 15^{\circ}\text{C}$ .
- Mẫu huyết tương ổn định tối đa đến bốn chu kỳ trữ đông/rã đông nếu đông lạnh ở  $\leq -18^{\circ}\text{C}$ .
- Nếu mẫu thử được vận chuyển, nên đóng gói và dán nhãn phù hợp với quy định hiện hành của quốc gia và/hoặc quốc tế liên quan đến vận chuyển mẫu và các tác nhân gây bệnh.

**Hình 1** Điều kiện bảo quản mẫu



Lưu ý: Máu toàn phần được lấy trong BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes dành cho Phương pháp Xét nghiệm Chẩn đoán Sinh học phân tử hay trong ống tiết trùng dùng EDTA là chất chống đông có thể được bảo quản và/hoặc vận chuyển tối đa đến 36 giờ ở 2-25°C trước khi chuẩn bị huyết tương, nhưng sau đó huyết tương phân tách không thể được bảo quản lâu hơn và cần phải được phân tích trực tiếp.

## Hướng dẫn sử dụng

### Lưu ý quy trình

- Không sử dụng thuốc thử xét nghiệm **cobas®** CMV, **cobas®** CMV Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit, hoặc thuốc thử **cobas®** **omni** sau ngày hết hạn sử dụng.
- Không sử dụng lại vật tư tiêu hao. Chúng chỉ được sử dụng một lần.
- Tham khảo Hướng dẫn vận hành hệ thống **cobas®** 5800 hoặc **cobas®** 6800/8800 (User Assistance và/hoặc User Guides) để bảo trì thiết bị thích hợp.

### Chạy **cobas®** CMV trên hệ thống **cobas®** 5800

**cobas®** CMV có thể chạy với một thể tích mẫu tối thiểu là 500 µL trong đó 350 µL được xử lý khi sử dụng ống thử cấp **cobas®** **omni**. Quy trình xét nghiệm được mô tả chi tiết trong Hướng dẫn vận hành hệ thống **cobas®** 5800 (User Assistance và/hoặc User Guide). Hình 2 dưới đây tóm tắt quy trình xét nghiệm.

**Hình 2** Quy trình xét nghiệm cobas® CMV trên hệ thống cobas® 5800

<b>1</b>	Đăng nhập vào hệ thống
<b>2</b>	Đưa mẫu vào hệ thống <ul style="list-style-type: none"> <li>• Đưa các giá đựng mẫu vào hệ thống</li> <li>• Hệ thống tự động chuẩn bị</li> <li>• Cài đặt xét nghiệm</li> </ul>
<b>3</b>	Nạp thêm thuốc thử và bổ sung các vật liệu tiêu hao theo nhắc nhở của hệ thống <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nạp lên máy (các) cassette thuốc thử cụ thể với xét nghiệm</li> <li>• Nạp lên máy các giá mini đựng chứng</li> <li>• Nạp lên máy các khay đầu côn tách chiết</li> <li>• Nạp lên máy các khay đầu côn thu hồi nucleic axit</li> <li>• Nạp lên máy các đĩa tách chiết</li> <li>• Nạp lên máy các khay thải lỏng</li> <li>• Nạp lên máy các đĩa khuếch đại</li> <li>• Nạp hộp MGP lên máy</li> <li>• Nạp thêm dung dịch pha loãng mẫu</li> <li>• Nạp thêm dung dịch ly giải</li> <li>• Nạp thêm nước rửa hệ thống</li> </ul>
<b>4</b>	Khởi động quy trình bằng cách chọn nút Start processing trên giao diện người dùng, mọi quá trình chạy sau đó sẽ tự động bắt đầu nếu không bị dừng lại thủ công.
<b>5</b>	Xem lại và xuất kết quả
<b>6</b>	Lấy ra và đậy nắp mọi ống mẫu có thể tích đạt thể tích yêu cầu tối thiểu nếu cần sử dụng trong tương lai Vệ sinh thiết bị <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lấy giá mini đựng mẫu chứng hết ra</li> <li>• Lấy (các) cassette thuốc thử đặc trưng cho từng xét nghiệm ra</li> <li>• Làm trống khoang chứa đĩa khuếch đại thải</li> <li>• Đổ sạch chất thải lỏng</li> <li>• Đổ sạch chất thải rắn</li> </ul>

## Chạy cobas® CMV trên hệ thống cobas® 6800/8800

cobas® CMV có thể chạy với một thể tích mẫu tối thiểu là 500 µL trong đó 350 µL được xử lý khi sử dụng ống thử cấp cobas® **omni**. Quy trình xét nghiệm được mô tả chi tiết trong Hướng dẫn vận hành hệ thống cobas® 6800/8800 (User Assistance và/hoặc User Guide). Hình 3 dưới đây tóm tắt quy trình xét nghiệm.

**Hình 3** Quy trình xét nghiệm cobas® CMV trên hệ thống cobas® 6800/8800

<b>1</b>	<p>Đăng nhập vào hệ thống Nhấn Start để chuẩn bị hệ thống Chỉ định xét nghiệm</p>
<b>2</b>	<p>Nạp thêm thuốc thử và bổ sung các vật liệu tiêu hao theo nhắc nhở của hệ thống</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nạp lên máy (các) cassette thuốc thử cụ thể với xét nghiệm</li> <li>• Nạp lên máy các giá mini đựng chứng</li> <li>• Nạp lên máy các khay đầu côn tách chiết</li> <li>• Nạp lên máy các đĩa tách chiết</li> <li>• Nạp hộp MGP lên máy</li> <li>• Nạp lên máy các đĩa khuếch đại</li> <li>• Nạp thêm dung dịch pha loãng mẫu</li> <li>• Nạp thêm dung dịch ly giải</li> <li>• Nạp thêm nước rửa hệ thống</li> </ul>
<b>3</b>	<p>Đưa mẫu vào hệ thống</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nạp khay mẫu và khay mang ống hứng đầu côn lõi vào mô-đun cấp mẫu</li> <li>• Xác nhận các mẫu đã được chấp nhận bên trong mô-đun chuyên mẫu</li> </ul>
<b>4</b>	<p>Bắt đầu chạy bằng cách nhấn nút Start manually trên giao diện người dùng hoặc để máy tự động chạy sau 120 phút hoặc nếu mẻ đó đầy</p>
<b>5</b>	<p>Xem lại và xuất kết quả</p>
<b>6</b>	<p>Lấy ra và đậy nắp mọi ống mẫu có thể tích đạt thể tích yêu cầu tối thiểu nếu cần sử dụng trong tương lai Vệ sinh thiết bị</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lấy các cassette chứng rỗng ra</li> <li>• Làm trống khoang chứa đĩa PCR thải</li> <li>• Đổ sạch chất thải lỏng</li> <li>• Đổ sạch chất thải rắn</li> </ul>

## Kết quả

Hệ thống cobas® 5800 và cobas® 6800/8800 tự động xác định nồng độ DNA CMV trong mẫu thử và mẫu chứng. Nồng độ DNA CMV được thể hiện bằng đơn vị quốc tế trong mỗi mL (IU)/mL.

### Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống cobas® 5800

- Một mẫu chứng âm tính [(-) C], và hai mẫu chứng dương tính, một mẫu chứng dương tính nồng độ thấp [CMV L (+) C] và một mẫu chứng dương tính nồng độ cao [CMV H (+) C] được xử lý ít nhất mỗi 72 giờ và với mỗi lô bộ kit mới. Mẫu chứng dương tính và/hoặc âm tính có thể được chạy thường xuyên hơn tuân theo quy trình của phòng xét nghiệm và/hoặc quy định của địa phương.
- Trong phần mềm cobas® 5800 và/hoặc báo cáo, kiểm tra cờ hiệu và các kết quả liên quan để đảm bảo tính hợp lệ của kết quả. Kết quả được tự động gán là không hợp lệ bởi phần mềm cobas® 5800 khi kết quả của mẫu chứng âm tính hoặc dương tính không đạt.

LƯU Ý: Hệ thống cobas® 5800 được cung cấp với cài đặt tiêu chuẩn là chạy một bộ các mẫu chứng (dương tính và âm tính) trong mỗi mẻ chạy, tuy nhiên cài đặt này có thể được điều chỉnh ít thường xuyên hơn, thành mỗi 72 giờ tuân theo quy trình của phòng xét nghiệm và/hoặc quy định của địa phương. Vui lòng liên hệ với đại diện Roche tại địa phương để biết thêm thông tin.

### Các kết quả của mẫu chứng trên hệ thống cobas® 5800

Các kết quả của mẫu chứng được hiển thị trên phần mềm cobas® 5800 trong ứng dụng “Controls”.

- Mẫu chứng được hiển thị “Valid” ở cột “Control result” nếu tất cả các đích của mẫu chứng được báo cáo là hợp lệ. Mẫu chứng được hiển thị “Invalid” ở cột “Control result” nếu tất cả hoặc một trong các đích của mẫu chứng được báo cáo là không hợp lệ.
- Mẫu chứng được hiển thị ‘Invalid’ sẽ xuất hiện cờ hiệu ở cột “Flags”. Thông tin thêm về lý do mẫu chứng được báo cáo là không hợp lệ, bao gồm cả thông tin cờ hiệu được hiển thị trong chế độ xem thông tin chi tiết.
- Nếu một trong các mẫu chứng dương tính là không hợp lệ, lặp lại xét nghiệm cho tất cả các mẫu chứng dương tính và mẫu thử có liên quan. Nếu mẫu chứng âm tính là không hợp lệ, lặp lại xét nghiệm cho tất cả các mẫu chứng và mẫu thử có liên quan.

### Kiểm tra chất lượng và tính hợp lệ của kết quả trên hệ thống cobas® 6800/8800

- Một mẫu chứng âm (-) C và hai mẫu chứng dương, một mẫu chứng dương thấp [CMV L(+)] C và một mẫu chứng dương cao [CMV H(+)] C được xử lý trong mỗi mẻ xét nghiệm.
- Trong phần mềm cobas® 6800/8800 và/hoặc báo cáo, kiểm tra cờ hiệu và các kết quả liên quan để đảm bảo tính hợp lệ của mẻ.
- Mẻ xét nghiệm hợp lệ nếu không xuất hiện cờ báo cho tất cả ba mẫu chứng, gồm một mẫu chứng âm và hai mẫu chứng dương: CMV L (+) C, CMV H (+) C. Kết quả mẫu chứng âm tính được hiển thị là (-) C và kết quả mẫu chứng dương tính nồng độ thấp và cao được hiển thị là CMV L (+) C và CMV H (+) C.

Sự vô hiệu kết quả được thực hiện tự động bởi phần mềm cobas® 6800/8800 dựa trên việc mẫu chứng âm tính và dương tính không đạt.

## Cờ hiệu của mẫu chứng trên hệ thống cobas® 6800/8800

**Bảng 11** Cờ hiệu của mẫu chứng đối với mẫu chứng âm tính và dương tính

Mẫu chứng âm tính	Cờ hiệu	Kết quả	Biện luận
(-) C	Q02 (Mẻ mẫu chứng không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hoặc kết quả tính nồng độ cho mẫu chứng âm nhưng không âm tính.
Mẫu chứng dương tính	Cờ hiệu	Kết quả	Biện luận
CMV L (+) C	Q02 (Mẻ chứng không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hay kết quả tính nồng độ mẫu chứng dương thấp không nằm trong khoảng giá trị chỉ định.
CMV H (+) C	Q02 (Mẻ chứng không đạt)	Không hợp lệ	Một kết quả không hợp lệ hay kết quả tính nồng độ mẫu chứng dương cao không nằm trong khoảng giá trị chỉ định.

Nếu mẻ xét nghiệm không hợp lệ, lặp lại xét nghiệm của toàn bộ mẻ bao gồm mẫu thử và mẫu chứng.

### Biện luận kết quả

Đối với một mẻ xét nghiệm hợp lệ, kiểm tra từng mẫu thử riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm và/hoặc báo cáo của hệ thống cobas® 5800 và cobas® 6800/8800. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Một mẻ xét nghiệm hợp lệ có thể bao gồm kết quả mẫu hợp lệ và không hợp lệ.

**Bảng 12** Biện luận kết quả đích cho từng kết quả đích riêng lẻ

Kết quả	Biện luận
Không phát hiện đích	Không phát hiện DNA CMV Báo cáo kết quả là "không phát hiện CMV".
< Nồng độ tối thiểu	Nồng độ tính nằm dưới giới hạn định lượng dưới (LLOQ) của xét nghiệm. Báo cáo kết quả là "Phát hiện CMV, thấp hơn (Nồng độ tối thiểu)." Nồng độ tối thiểu = 34.5 IU/mL
Nồng độ	Nồng độ tính nằm trong khoảng tuyến tính của xét nghiệm - lớn hơn hoặc bằng Nồng độ tối thiểu và nhỏ hơn hoặc bằng Nồng độ tối đa. Báo cáo kết quả là "Phát hiện (Nồng độ) của CMV".
> Nồng độ tối đa <sup>a</sup>	Nồng độ tính nằm trên giới hạn định lượng trên (ULOQ) của xét nghiệm. Báo cáo kết quả là "Phát hiện CMV, cao hơn (Nồng độ tối đa)". Nồng độ tối đa = 1.0E+07 IU/mL

<sup>a</sup> Kết quả mẫu > Nồng độ tối đa là do những mẫu dương tính với CMV được phát hiện với nồng độ nằm trên giới hạn định lượng trên (ULOQ). Nếu muốn thu được kết quả định lượng, mẫu gốc nên được pha loãng với huyết tương người chống đông bằng EDTA âm tính với CMV và cần phải lặp lại xét nghiệm. Nhân kết quả thu được với hệ số pha loãng.

## Biện luận kết quả trên hệ thống cobas® 5800

Các kết quả của mẫu thử được hiển thị trên phần mềm cobas® 5800 trong ứng dụng “Results”.

Đối với một mẻ mẫu chứng hợp lệ, kiểm tra từng mẫu riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm và/hoặc báo cáo của hệ thống cobas® 5800. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Nếu tất cả kết quả đích của mẫu chứng đều được báo cáo hợp lệ, các mẫu thử có liên quan đến mẻ mẫu chứng hợp lệ sẽ được hiển thị là ‘Valid’ ở cột “Control result”. Nếu tất cả kết quả đích của mẫu chứng đều được báo cáo không hợp lệ, các mẫu thử có liên quan đến mẻ mẫu chứng không đạt sẽ được hiển thị là ‘Invalid’ ở cột “Control result”.
- Nếu các mẫu chứng có liên quan của một kết quả mẫu thử là không hợp lệ, một cờ hiệu đặc biệt sẽ xuất hiện trong kết quả mẫu thử như sau:
  - Q05D : Thảm định kết quả không đạt do mẫu chứng dương tính không hợp lệ
  - Q06D : Thảm định kết quả không đạt do mẫu chứng âm tính không hợp lệ
- Các giá trị trong cột “Results” cho kết quả đích của mỗi mẫu thử riêng lẻ phải được biện luận như Bảng 12 ở trên.
- Nếu có một hoặc nhiều hơn đích mẫu thử được đánh dấu là “Invalid”, phần mềm cobas® 5800 sẽ báo cờ hiệu ở cột “Flags”. Thông tin thêm về lý do đích mẫu thử được báo cáo là không hợp lệ, bao gồm cả thông tin cờ hiệu được hiển thị trong chế độ xem thông tin chi tiết.

## Biện luận kết quả trên hệ thống cobas® 6800/8800

Đối với một mẻ xét nghiệm hợp lệ, kiểm tra từng mẫu thử riêng lẻ về cờ hiệu trong phần mềm và/hoặc báo cáo của hệ thống cobas® 6800/8800. Biện luận kết quả nên được thực hiện như sau:

- Các mẫu được đánh dấu “Yes” ở cột ‘Valid’ nếu tất cả Kết quả đích yêu cầu được báo cáo là kết quả hợp lệ.
- Các mẫu được đánh dấu “Không” ở cột ‘Hợp lệ’ có thể cần thao tác và biện luận thêm. Các giá trị cho kết quả đích của mỗi mẫu thử riêng lẻ phải được biện luận như Bảng 12 ở trên.

## Các giới hạn về quy trình

- Xét nghiệm **cobas**® CMV chỉ được đánh giá để sử dụng kết hợp với **cobas**® CMV Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent, và **cobas**® **omni** Wash Reagent để sử dụng trên hệ thống **cobas**® 5800/6800/8800.
- Các kết quả đáng tin cậy phụ thuộc vào quy trình lấy mẫu, bảo quản và xử lý mẫu đúng cách.
- Xét nghiệm này đã được thẩm định chỉ sử dụng cho huyết tương chống đông bằng EDTA. Tiến hành xét nghiệm trên các loại mẫu khác với **cobas**® CMV có thể cho ra kết quả không chính xác. Kết quả đo tải lượng vi rút trong huyết tương không thể so sánh trực tiếp với kết quả của những loại mẫu khác.
- Định lượng DNA CMV có thể bị ảnh hưởng bởi phương pháp lấy mẫu, yếu tố bệnh nhân (nghĩa là tuổi, sự hiện diện các triệu chứng) và/hoặc giai đoạn nhiễm trùng.
- Các đột biến trong vùng bảo tồn cao của bộ gen DNA CMV polymerase (UL54) thuộc xét nghiệm **cobas**® CMV có thể ảnh hưởng đến sự gắn kết các đoạn mồi và/hoặc đoạn dò dẫn đến kết quả định lượng vi rút thấp hơn hoặc thất bại trong việc phát hiện vi rút. **cobas**® CMV giảm thiểu rủi ro này, thông qua việc sử dụng các đoạn mồi khuếch đại dư.
- Do khác biệt vốn có giữa các kỹ thuật, khuyến cáo rằng trước khi chuyển từ công nghệ này sang công nghệ khác, người sử dụng thực hiện các nghiên cứu tương quan của phương pháp trong phòng thí nghiệm của mình để định lượng các khác biệt công nghệ. Người sử dụng phải tuân theo quy định/quy trình riêng của mình.
- **cobas**® CMV không sử dụng như là một xét nghiệm sàng lọc sự hiện diện của CMV trong máu hay các sản phẩm từ máu và chưa được đánh giá như là một xét nghiệm chẩn đoán để xác định nhiễm CMV.

## Đánh giá hiệu năng cận lâm sàng

### Đặc tính hiệu năng chính được thực hiện trên hệ thống cobas® 6800/8800

#### Giới hạn phát hiện (LoD)

##### Tiêu chuẩn Quốc tế WHO

Giới hạn phát hiện của cobas® CMV được xác định bằng cách phân tích một loạt các bậc pha loãng của mẫu chuẩn theo Tiêu chuẩn Quốc tế WHO thứ nhất cho DNA Cytomegalovirus người cho các xét nghiệm sử dụng kỹ thuật khuếch đại acid Nucleic (Tiêu chuẩn Quốc tế WHO HCMV thứ nhất) do NIBSC quy định trong huyết tương người chống đông bằng EDTA âm tính với CMV. Dàn mẫu gồm 8 mức nồng độ và một mẫu trắng được xét nghiệm bằng ba lô thuốc thử xét nghiệm cobas® CMV qua nhiều mẻ chạy, nhiều ngày, nhiều người vận hành và nhiều máy.

Kết quả huyết tương chống đông bằng EDTA được thể hiện trong Bảng 13. Nghiên cứu chứng minh rằng cobas® CMV phát hiện DNA CMV ở nồng độ 23 IU/mL hoặc cao hơn với tỷ lệ  $\geq 95\%$ .

**Bảng 13** Giới hạn phát hiện trong huyết tương chống đông bằng EDTA

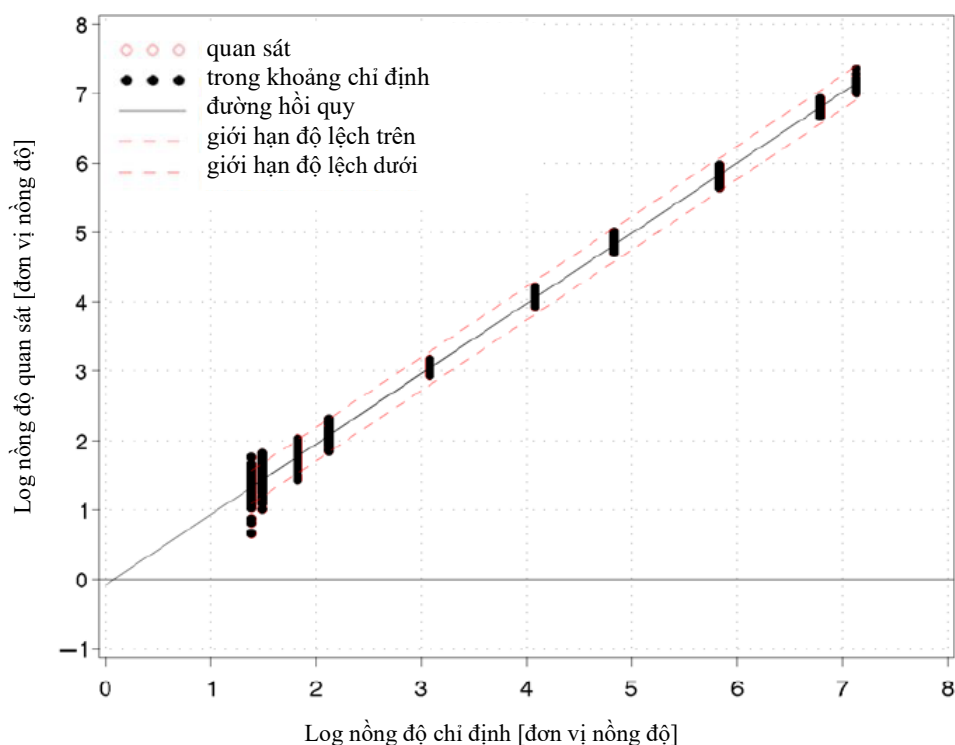
Nồng độ đầu vào (CMV DNA IU/mL)	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ %
92.0	189	189	100.00
46.0	189	188	99.47
34.5	188	187	99.47
23.0	189	181	95.77
11.5	189	158	83.60
5.8	189	117	61.60
2.9	189	66	34.92
1.4	189	28	14.81
0.0	189	0	0.00
LoD theo phân tích PROBIT ở tỷ lệ 95%	20.6 IU/mL Khoảng tin cậy 95%: 17.9 – 24.3 IU/mL		

## Khoảng tuyến tính

Tính tuyến tính của xét nghiệm cobas® CMV được đánh giá bằng cách sử dụng một loạt pha loãng bao gồm 10 thành phần dần mẫu với những nồng độ CMV genotype gB-1 DNA trong phạm vi tuyến tính của xét nghiệm. Mỗi thành phần dần mẫu được thử nghiệm 4 mẫu lặp trong 4 lô thuốc thử cobas® CMV và kết quả nghiên cứu được trình bày trong Hình 3.

cobas® CMV được chứng minh tuyến tính từ  $2.45E+01$  IU/mL đến  $1.34E+07$  IU/mL.

**Hình 4** Xác định khoảng tuyến tính trong huyết tương chống đông bằng EDTA



## Độ chụm - trong phòng xét nghiệm

Độ chụm của xét nghiệm cobas® CMV được xác định bằng các phân tích dây pha loãng của mẫu vi rút được nuôi cấy ở nồng độ cao (Merlin, gB-1 genotype) trong huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với CMV. Mười mức pha loãng được thử nghiệm trong 48 lần lặp cho mỗi nồng độ với ba lô thuốc thử xét nghiệm cobas® CMV, sử dụng ba máy và ba người vận hành trong 12 ngày. Mỗi mẫu đều trải qua toàn bộ quy trình của xét nghiệm cobas® CMV trên hệ thống cobas® 6800/8800 hoàn toàn tự động. Do đó, độ chụm theo báo cáo này đại diện cho tất cả các khía cạnh của quy trình xét nghiệm. Kết quả được thể hiện trong Bảng 14.

cobas® CMV thể hiện độ chụm cao trong ba lô thuốc thử được thử nghiệm trong khoảng nồng độ  $2.45E+01$  IU/mL đến  $1.34E+07$  IU/mL.

**Bảng 14** Độ chụm trong phòng xét nghiệm của cobas® CMV

Nồng độ theo lý thuyết (IU/mL)	Nồng độ chỉ định (IU/mL)	Huyết tương chống đông bằng EDTA	Huyết tương chống đông bằng EDTA	Huyết tương chống đông bằng EDTA	Huyết tương chống đông bằng EDTA
		Lô 1	Lô 2	Lô 3	Tất cả các lô
		SD	SD	SD	SD gộp
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

## Thẩm định kiểu gen

Hiệu năng của xét nghiệm cobas® CMV đối với kiểu gen CMV Glycoprotein B được đánh giá bởi:

- Xác định giới hạn phát hiện của kiểu gen Glycoprotein B 2 đến 4
- Xác định khoảng tuyến tính của kiểu gen 2 đến 4

### Xác định giới hạn phát hiện của kiểu gen Glycoprotein B gB-2, gB-3 và gB-4

Dịch nổi từ mẫu nuôi cấy tế bào CMV cho ba kiểu gen Glycoprotein B khác nhau (gB-2, gB-3 và gB-4) được pha loãng thành ba nồng độ khác nhau trong huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với CMV. Xác định tỷ lệ phát hiện được thực hiện với 63 mẫu lặp của mỗi nồng độ. Thử nghiệm được tiến hành với 3 lô thuốc thử cobas® CMV. Kết quả được thể hiện trong Bảng 15. Các kết quả này xác nhận xét nghiệm cobas® CMV phát hiện DNA CMV của ba kiểu gen khác nhau ở nồng độ 34.5 IU/mL với tỷ lệ  $\geq 95\%$ .

**Bảng 15** Xác định giới hạn phát hiện kiểu gen DNA CMV

Kiểu gen	17.25 IU/mL	17.25 IU/mL	17.25 IU/mL	34.5 IU/mL	34.5 IU/mL	34.5 IU/mL	51.75 IU/mL	51.75 IU/mL	51.75 IU/mL
	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ đích % (95%CI*)	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ đích % (95%CI*)	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ đích % (95%CI*)
gB-2	63	61	96.8 (99.6%)	63	63	100.0 (100.0)	63	63	100.0 (100.0)
gB-3	63	57	90.5 (96.4%)	63	63	100.0 (100.0)	63	63	100.0 (100.0)
gB-4	63	55	87.3 (94.4%)	63	63	100.0 (100.0)	63	63	100.0 (100.0)

\* Khoảng tin cậy 95% bên phải

### Xác định khoảng tuyến tính cho các kiểu gen gB-2, gB-3 và gB-4

Loạt pha loãng dùng trong nghiên cứu xác định tính tuyến tính của kiểu gen của cobas® CMV bao gồm 9 thành phần dần mẫu nằm trong khoảng tuyến tính của xét nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành với 2 lô thuốc thử cobas® CMV, 16 lần lặp cho mỗi nồng độ được xét nghiệm trong huyết tương chống đông bằng EDTA.

Khoảng tuyến tính cho cobas® CMV được xác nhận cho tất cả ba kiểu gen (gB-2, gB-3 và gB-4).

## Thẩm định xét nghiệm trên mẫu CMV kháng thuốc

Hiệu năng của xét nghiệm cobas® CMV trên những mẫu CMV kháng thuốc được đánh giá bởi:

- Xác định giới hạn phát hiện của những mẫu CMV kháng thuốc (kháng Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir hoặc Foscarnet)
- Xác định khoảng tuyến tính của các mẫu CMV kháng thuốc (kháng Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir hoặc Foscarnet)

### Xác định giới hạn phát hiện của những mẫu CMV kháng thuốc (kháng Foscarnet hoặc Ganciclovir, Valganciclovir và Cidofovir)

Dịch nổi từ mẫu nuôi cấy tế bào cho hai mẫu CMV kháng thuốc khác nhau (kháng Foscarnet hoặc Ganciclovir, Valganciclovir và Cidofovir) được pha loãng thành ba nồng độ khác nhau trong huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với CMV. Việc xác định tỉ lệ phát hiện được thực hiện với 63 lần lặp ở mỗi nồng độ. Thử nghiệm được tiến hành với 3 lô thuốc thử cobas® CMV. Kết quả được thể hiện trong Bảng 16. Các kết quả này xác nhận xét nghiệm cobas® CMV phát hiện DNA CMV của hai mẫu khác nhau kháng Foscarnet hoặc Ganciclovir, Valganciclovir và Cidofovir nồng độ 34.5 IU/mL với tỉ lệ đích ≥ 95%.

**Bảng 16** Xác định giới hạn phát hiện của những mẫu CMV kháng thuốc

Kháng thuốc	Vị trí đột biến trong UL54	17.25 IU/mL	17.25 IU/mL	17.25 IU/mL	34.5 IU/mL	34.5 IU/mL	34.5 IU/mL	51.75 IU/mL	51.75 IU/mL	51.75 IU/mL
		Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỉ lệ đích % (95%CI*)	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỉ lệ đích % (95%CI*)	Số lần lặp hợp lệ	Số mẫu dương tính	Tỉ lệ đích % (95%CI*)
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)

\* Khoảng tin cậy 95% bên phải

### Xác định khoảng tuyến tính của những mẫu CMV kháng thuốc (kháng Foscarnet hoặc Ganciclovir, Valganciclovir và Cidofovir)

Loạt pha loãng dùng trong nghiên cứu xác định tính tuyến tính của những mẫu CMV kháng thuốc của cobas® CMV bao gồm 7 thành phần dần mẫu nằm trong khoảng tuyến tính của xét nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành với 2 lô thuốc thử cobas® CMV, 16 lần lặp cho mỗi nồng độ được xét nghiệm trong huyết tương chống đông bằng EDTA.

Khoảng tuyến tính của cobas® CMV được xác định cho tất cả các mẫu CMV kháng thuốc (kháng Foscarnet hoặc Ganciclovir, Valganciclovir và Cidofovir).

## Độ đặc hiệu

Độ đặc hiệu của xét nghiệm **cobas**® CMV được xác định bằng cách phân tích những mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với CMV từ những người hiến tặng riêng lẻ. Sáu trăm lẻ tám mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA được xét nghiệm với hai lô thuốc thử **cobas**® CMV. Tất cả các mẫu được xét nghiệm âm tính với DNA CMV. Trong đàn mẫu xét nghiệm độ đặc hiệu của **cobas**® CMV là 100% (thấp hơn giới hạn tin cậy 95% một bên: 99.5%).

## Độ đặc hiệu phân tích

Độ đặc hiệu phân tích của xét nghiệm **cobas**® CMV được đánh giá bằng cách pha loãng một đàn mẫu vi sinh đến nồng độ tương đương 1.00E+06 hạt, bản sao, IU, bộ gen hoặc CFU/mL với huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính và âm tính với DNA CMV. Các sinh vật chuyên biệt được thử nghiệm được liệt kê trong Bảng 15. Mỗi thành phần đàn mẫu được đánh giá với **cobas**® CMV. Không có các tác nhân gây bệnh khác CMV nào cho thấy ảnh hưởng đến hiệu năng của xét nghiệm.

**Bảng 17** Các vi sinh vật được thử nghiệm phản ứng chéo

Vi rút	Vi khuẩn	Nấm men
Adenovirus típ 5	Propionibacterium acnes	Aspergillus niger
BK Polyomavirus	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Vi rút Epstein-Barr	Chlamydia trachomatis	Cryptococcus neoformans
Vi rút Viêm gan B	Clostridium perfringens	-
Vi rút Viêm gan C	Enterococcus faecalis	-
Vi rút Herpes Simplex típ 1	Escherichia coli	-
Vi rút Herpes Simplex típ 2	Klebsiella pneumoniae	-
Vi rút Herpes ở người típ 6	Listeria monocytogenes	-
Vi rút Herpes ở người típ 7	Mycobacterium avium	-
Vi rút Herpes ở người típ 8	Neisseria gonorrhoeae	-
Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người-1	Staphylococcus epidermidis	-
Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người-2	Streptococcus pyogenes	-
Papillomavirus người	Mycoplasma pneumoniae	-
Vi rút JC	Salmonella typhimurium	-
Parvovirus B19	Streptococcus pneumoniae	-
Vi rút varicella-Zoster	-	-

## Độ đặc hiệu phân tích – chất gây nhiễu

Các nồng độ cao của triglyceride (34.5 g/L), bilirubin liên hợp (0.25 g/L), bilirubin không liên hợp (0.25 g/L), albumin (58.7 g/L), hemoglobin (2.9 g/L) và DNA người (2 mg/L) trong mẫu thử đã được thử nghiệm với sự hiện diện và không hiện diện của DNA CMV. Sự gây nhiễu của những chất nội sinh được thử nghiệm này được chứng minh không ảnh hưởng tới hiệu năng của xét nghiệm cobas® CMV.

Ảnh hưởng của sự hiện diện các bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống (SLE), viêm khớp dạng thấp (RA) và kháng thể kháng nhân cũng được đánh giá có hoặc không có sự hiện diện của DNA CMV. Hơn nữa, các hợp chất thuốc được liệt kê trong Bảng 18 được thử nghiệm ở ba lần Cmax với sự hiện diện hoặc không hiện diện của DNA CMV.

Tất cả những hợp chất có khả năng gây nhiễu được chứng minh không gây nhiễu đến hiệu năng của xét nghiệm.

**Bảng 18** Các hợp chất thuốc được thử nghiệm tính gây nhiễu đến sự định lượng DNA CMV bằng cobas® CMV

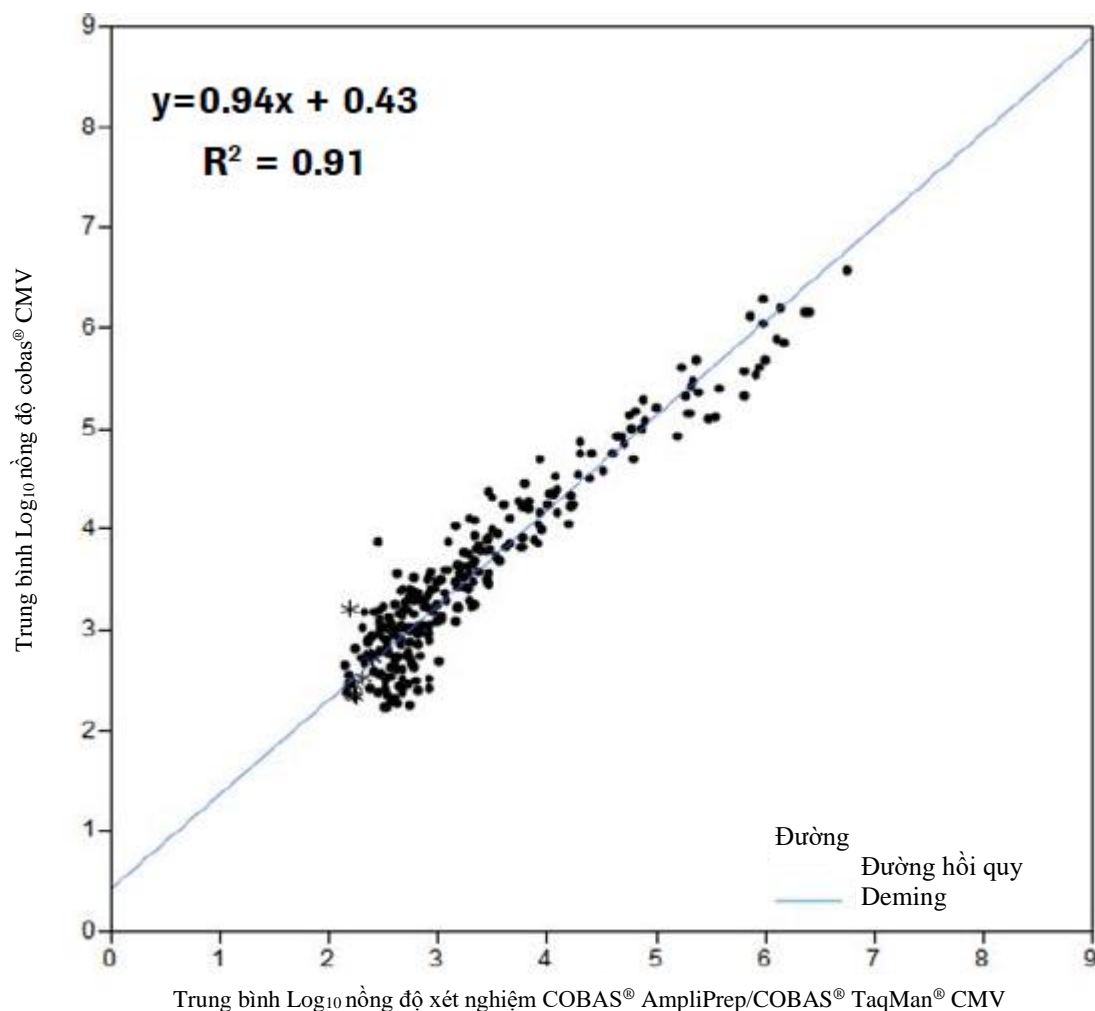
Nhóm thuốc	Tên thuốc generic	Tên thuốc generic
Kháng sinh	Cefotetan	Sulfamethoxazole
Kháng sinh	Clavulanate kali	Ticarcillin dinatri
Kháng sinh	Fluconazole	Trimethoprim
Kháng sinh	Piperacillin	Vancomycin
Kháng sinh	Tazobactam natri	-
Thuốc điều trị vi rút Herpes	Ganciclovir	Cidofovir
Thuốc điều trị vi rút Herpes	Valganciclovir	Foscarnet
Ức chế miễn dịch	Azathioprine	Prednisone
Ức chế miễn dịch	Cyclosporine	Sirolimus
Ức chế miễn dịch	Everolimus	Tacrolimus
Ức chế miễn dịch	Mycophenolate mofetil	-
Ức chế miễn dịch	Mycophenolic acid	-

## Hiệu năng so sánh với xét nghiệm COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Hiệu năng của xét nghiệm cobas® CMV và COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV được so sánh bằng cách phân tích các mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA lấy từ bệnh nhân nhiễm CMV. Tổng cộng có 275 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA được xét nghiệm hai lần và đại diện cho tất cả các kiểu gen CMV hợp lệ và trong phạm vi định lượng của cả hai xét nghiệm. Phân tích hồi quy Deming được thực hiện.

Kết quả hồi quy Deming được thể hiện trong Hình 5.

**Hình 5** Phân tích hồi quy của cobas® CMV so với xét nghiệm định lượng CAP/CTM CMV



## Sai số hệ thống

Tỷ lệ sai số hệ thống của xét nghiệm **cobas**® CMV được xác định bằng cách thử nghiệm 100 lần lặp lại của mẫu huyết tương chống đông EDTA được nhiễm với một mẫu lâm sàng dương tính với CMV. Những mẫu này được xét nghiệm ở nồng độ khoảng 3 lần LoD.

Kết quả của nghiên cứu này xác định tất cả các bản sao đều hợp lệ và dương tính với CMV đích, dẫn đến tỷ lệ Sai số hệ thống là 0% (khoảng tin cậy 95% là 0%-3.6%).

## Nhiễm chéo

Tỷ lệ nhiễm chéo của xét nghiệm **cobas**® CMV được xác định bằng cách thử nghiệm 240 mẫu lặp của mẫu huyết tương người bình thường chống đông bằng EDTA, âm tính với CMV và 225 mẫu lặp của mẫu CMV có nồng độ cao ở  $1.00E+06$  IU/mL. Tổng cộng, thực hiện năm mẻ chạy với các mẫu dương tính và âm tính trong một cấu hình bàn cờ.

Tất cả 240 mẫu lặp của mẫu âm tính không phản ứng, dẫn đến tỷ lệ nhiễm chéo là 0% ( khoảng tin cậy 95% là 0%-1.5%).

# Đánh giá hiệu năng lâm sàng được thực hiện trên hệ thống cobas® 6800/8800

## Độ tái lập lâm sàng

Độ tái lập của xét nghiệm cobas® CMV được đánh giá trên mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA trên hệ thống cobas® 6800. Khảo sát độ tái lập và độ biến thiên giữa các lô được thực hiện tại 3 trung tâm, sử dụng 3 lô thuốc thử. Hai người vận hành tại mỗi trung tâm thử nghiệm mỗi lô thuốc thử trong 6 ngày (3 ngày cho Người vận hành 1 và 3 ngày cho Người vận hành 2). Thực hiện 2 lượt chạy mỗi ngày; mỗi lượt chạy thực hiện 3 lần lặp cho mỗi thành phần dần mẫu. Dữ liệu được phân tích bằng cách áp dụng mô hình hỗn hợp để ước tính tổng phương sai. Các kết quả đánh giá được tóm tắt từ Bảng 19 đến Bảng 21.

Bảng 19 dưới đây cho thấy độ tái lập lâm sàng của xét nghiệm tại các điểm nằm trong khoảng tuyến tính. Thể hiện các đóng góp tương đối của các yếu tố khác vào phương sai quan sát được.

**Bảng 19** Tỷ lệ phần trăm có thể tính vào tổng phương sai (%TV), độ lệch chuẩn của độ chụm toàn phần (SD), và CV(%) theo phân phối log chuẩn của nồng độ DNA CMV ( $\log_{10}$  IU/mL) bởi thành phần dần mẫu dương tính

Nồng độ DNA CMV mong muốn ( $\log_{10}$ IU/mL)	Nồng độ DNA CMV trung bình <sup>a</sup> quan sát được ( $\log_{10}$ IU/mL)	Số lượng xét nghiệm <sup>b</sup>	Lot %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Trung tâm %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Người vận hành /Ngày %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Lượt chạy %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Trong cùng lượt chạy %TV <sup>c</sup> (CV%) <sup>e</sup> SD <sup>d</sup>	Độ chụm toàn phần SD <sup>f</sup>	Độ chụm toàn phần (CV%) <sup>g</sup>
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

Lưu ý: Bảng này chỉ bao gồm các kết quả với tải lượng vi rút có thể phát hiện.

<sup>a</sup> Tính toán áp dụng quy trình SAS MIXED.

<sup>b</sup> Số lượng các xét nghiệm hợp lệ với tải lượng vi rút có thể phát hiện.

<sup>c</sup> %TV = Phần trăm tính vào tổng phương sai

<sup>d</sup> Tính toán sử dụng thành phần phương sai từ quy trình SAS MIXED.

<sup>e</sup> CV% = LogN phần trăm độ biến thiên =  $\sqrt{10^{[SD^2 * \ln(10)]} - 1} * 100$

<sup>f</sup> Tính toán sử dụng tổng phương sai từ quy trình SAS MIXED.

<sup>g</sup> Tính toán sử dụng tổng phương sai từ quy trình SAS MIXED.

DNA = deoxyribonucleic acid; CMV = cytomegalovirus; Conc. = nồng độ; SD = độ lệch chuẩn; sqrt = căn bậc hai; No. = số

Bảng 20 dưới đây cho thấy chênh lệch ước tính của tải lượng vi rút phát hiện được đối với mỗi thành phần dần mẫu dương tính. Có thể sử dụng sự chênh lệch nhiều lần phát hiện được để đánh giá những thay đổi có ý nghĩa thống kê trong tải lượng vi rút của bệnh nhân khi được đo liên tục.

**Bảng 20** Chênh lệch tải lượng vi rút phát hiện được đối với thành phần dần mẫu dương tính

Nồng độ DNA CMV mong muốn (log <sub>10</sub> IU/mL)	Nồng độ DNA CMV trung bình quan sát được (log <sub>10</sub> IU/mL)	Số lượng xét nghiệm <sup>a</sup>	Độ lệch chuẩn của độ chụm toàn phần (log <sub>10</sub> IU/mL)	Độ lệch chuẩn của Chênh lệch Giữa Hai Phép đo <sup>b</sup>	95% CL <sup>c</sup> (± log <sub>10</sub> IU/mL)	Sự chênh lệch nhiều lần phát hiện được <sup>d</sup>
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

Lưu ý: Bảng này chỉ bao gồm các kết quả với tải lượng vi rút có thể phát hiện. Giới hạn định lượng dưới (LLoQ) đối với xét nghiệm này là 3.45E+01 IU/mL, và giới hạn định lượng trên (ULoQ) là 1.0E+07 IU/mL.

<sup>a</sup> Số lượng các xét nghiệm hợp lệ với tải lượng vi rút có thể phát hiện.

<sup>b</sup> Độ lệch chuẩn của chênh lệch giữa hai phép đo =  $\sqrt{2 * (\text{độ lệch chuẩn của độ chụm toàn phần})^2}$ .

<sup>c</sup> 95% CL = Giới hạn tin cậy = 1.96 \* Độ lệch chuẩn của chênh lệch giữa hai phép đo.

<sup>d</sup> Sự chênh lệch nhiều lần phát hiện được =  $10^{(1.96 * \sqrt{2 * (\text{độ lệch chuẩn tổng})^2})}$ .

DNA = deoxyribonucleic acid; CMV = cytomegalovirus; No. = số lượng; sqrt = căn bậc hai.

Bảng 21 dưới đây trình bày các kết quả của độ tái lập đối với thành phần dàn mẫu âm tính trên hệ thống cobas® 6800 System.

**Bảng 21** Độ tái lập đối với thành phần dàn mẫu âm tính

Nồng độ DNA CMV mong muốn	Số xét nghiệm hợp lệ	Kết quả Dương tính	Kết quả âm tính	Tỷ lệ tương đồng âm tính <sup>a</sup>	CI chính xác 95% <sup>b</sup>
Âm tính	323	0	323	100.00	(98.86, 100.00)

<sup>a</sup> Tỷ lệ đồng thuận âm tính = (số lượng kết quả âm tính / tổng số xét nghiệm hợp lệ trong thành phần dàn mẫu âm tính)\*100%.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng phương pháp Clopper-Pearson khoảng tin cậy chính xác nhị phân.

DNA = acid deoxyribonucleic; CMV = cytomegalovirus; CI = khoảng tin cậy.

### Đánh giá hiệu năng lâm sàng: quần thể bệnh nhân ghép tạng (SOT)

Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá sự phù hợp lâm sàng giữa cobas® CMV và COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test (gọi tắt là TaqMan® CMV) trong một quần thể bệnh nhân ghép tạng. Thử nghiệm trên các mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA trữ đông tồn dư đã được lấy tiền cứu từ những bệnh nhân ghép thận tham gia trong nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, giai đoạn 2a của một phác đồ phòng bệnh kháng CMV. Vùng mục tiêu của xét nghiệm được giải trình tự đối với các mẫu thử có độ lệch > 0.5 log<sub>10</sub> IU/mL giữa 2 xét nghiệm, cũng như một tập hợp mẫu đại diện không có độ lệch về phép đo. Các trình tự liên quan đến độ lệch trung bình > 0.9 log<sub>10</sub> IU/mL được xác định là “có tác động.” Chỉ các trình tự có tác động ảnh hưởng lớn đến các mục tiêu đối với COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test được xác định.

Các đặc điểm nhân khẩu học của quần thể bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 22.

**Bảng 22** Các đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng cơ sở của các bệnh nhân SOT

Đặc điểm	Nhóm	Thống kê
Số lượng bệnh nhân	Tổng số, N	107
Tuổi (năm)	Trung bình $\pm$ SD	49 $\pm$ 13.6
Tuổi (năm)	Trung vị	50
Tuổi (năm)	Khoảng đo	18 - 76
Giới tính, n(%)	Nam	74 (69.2%)
Giới tính, n(%)	Nữ	33 (30.8%)
Sắc tộc, n(%)	Gốc Tây Ban Nha / Latinh	10 (9.3%)
Sắc tộc, n(%)	Không phải gốc Tây Ban Nha / Latinh	91 (85.0%)
Sắc tộc, n(%)	Không biết	6 (5.6%)
Chủng tộc, n(%)	Châu Á	1 (0.9%)
Chủng tộc, n(%)	Người da đen / Người Mỹ gốc Phi	16 (15.0%)
Chủng tộc, n(%)	Người da trắng	88 (82.2%)
Chủng tộc, n(%)	Khác	2 (1.9%)
Cảm ứng ức chế miễn dịch, n(%)	Có	26 (24.3%)
Cảm ứng ức chế miễn dịch, n(%)	Không	81 (75.7%)
Nhánh nghiên cứu, n(%)	Phác đồ phòng bệnh kháng CMV	53 (49.5%)
Tình trạng huyết thanh học CMV, n(%)	Người cho Dương tính, Người nhận Âm tính	107 (100.0%)

Lưu ý: Danh mục không xác định cho biết các bệnh nhân không có thông tin tương ứng hoặc không được báo cáo.

CMV = cytomegalovirus, SD = Độ lệch chuẩn.

## Sự phù hợp lâm sàng trong quần thể bệnh nhân ghép tạng (SOT)

### Tương đồng tại đường chuẩn

Bảng 23 đến Bảng 26 dưới đây cho thấy các kết quả của phân tích sự phù hợp, giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV sử dụng các ngưỡng: TND,  $< 1.37E+02 \geq 1.37E+02$  IU/mL,  $< 5.00E+02 \geq 5.00E+02$  IU/mL và  $< 1.8E+03 \geq 1.8E+03$  IU/mL, tương ứng từ các mẫu có thể đánh giá thu được trong ngày hoặc ngay trước khi bắt đầu điều trị.

**Bảng 23** Phân tích sự phù hợp các kết quả của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng không phát hiện đích (các mẫu được bắt cặp tại đường chuẩn khởi đầu điều trị kháng CMV) trong quần thể SOT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test Phát hiện	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>
Không phát hiện đích	9	0	9	100.0% (66.4%, 100.0%)
Phát hiện	2	60	62	96.8% (88.8%, 99.6%)
Tổng cộng	11	60	71	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	81.8% (48.2%, 97.7%)	100.0% (94.0%, 100.0%)	-	-
Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	97.2% (90.2%, 99.7%)	-	-	-
Giá trị p <sup>b</sup>	0.5000	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại đường chuẩn được đưa vào bảng này.

<sup>a</sup> Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar's Test.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

**Bảng 24** Phân tích sự phù hợp các kết quả của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.37E+02 IU/mL (các mẫu được bắt cặp tại đường chuẩn khởi đầu điều trị kháng CMV) trong quần thể SOT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1.37E+02 IU/mL (≥ 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>
< 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	24	1	25	96.0% (79.6%, 99.9%)
≥ 1.37E+02 IU/mL (≥ 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	5*	41	46	89.1% (76.4%, 96.4%)
Tổng cộng	29	42	71	
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	82.8% (64.2%, 94.2%)	97.6% (87.4%, 99.9%)	-	-
Tỷ lệ tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	91.5% (82.5%, 96.8%)	-	-	-
Giá trị p <sup>b</sup>	0.2188	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại đường chuẩn được đưa vào bảng này.

Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 1.37E+02 IU/mL được phân loại là “< 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

\*Trong 5 bệnh nhân với các mẫu trái ngược, 2 bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

**Bảng 25** Phân tích sự phù hợp các kết quả của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 5.00E+02 IU/mL (các mẫu được bắt cặp tại đường chuẩn khởi đầu điều trị kháng CMV) trong quần thể SOT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5.00E+02 IU/mL (< 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5.00E+02 IU/mL (≥ 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>
< 5.00E+02 IU/mL (< 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	33	2	35	94.3% (80.8%, 99.3%)
≥ 5.00E+02 IU/mL (≥ 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	7*	29	36	80.6% (64.0%, 91.8%)
Tổng cộng	40	31	71	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	82.5% (67.2%, 92.7%)	93.5% (78.6%, 99.2%)	-	-
Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%) <sup>a</sup>	87.3% (77.3%, 94.0%)	-	-	-
Giá trị p <sup>b</sup>	0.1797	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại đường chuẩn được đưa vào bảng này.

Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 5.+02 IU/mL được phân loại là “< 5.00E+02 IU/mL (< 2.699 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

\*Trong 7 bệnh nhân với các mẫu trái ngược, 3 bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

**Bảng 26** Phân tích sự phù hợp các kết quả của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.8E+03 IU/mL (các mẫu được bắt cặp tại đường chuẩn khởi đầu điều trị kháng CMV) trong quần thể SOT

<b>Đường chuẩn cobas® CMV</b>	<b>TaqMan® CMV Test &lt; 1.8E+03 IU/mL (&lt; 3.255 log<sub>10</sub> IU/mL)</b>	<b>TaqMan® CMV Test ≥ 1.8E+03 IU/mL (≥ 3.255 log<sub>10</sub> IU/mL)</b>	<b>Tổng cộng</b>	<b>Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)<sup>a</sup></b>
< 1.8E+03 IU/mL (< 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	48	0	48	100.0% (92.6%, 100.0%)
≥ 1.8E+03 IU/mL (≥ 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	4*	19	23	82.6% (61.2%, 95.0%)
<b>Tổng cộng</b>	52	19	71	-
<b>Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)<sup>a</sup></b>	92.3% (81.5%, 97.9%)	100.0% (82.4%, 100.0%)	-	-
<b>Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)<sup>a</sup></b>	94.4% (86.2%, 98.4%)	-	-	-
<b>Giá trị p<sup>b</sup></b>	0.1250	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại đường chuẩn được đưa vào bảng này.

Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 5.+03 IU/mL được phân loại là “< 1.8E+03 IU/mL (< 3.255 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

\* Trong 4 bệnh nhân với các mẫu trái ngược, 1 bệnh nhân được phát hiện c

<sup>a</sup> Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

## Phân tích sự phân giải mỗi ngày

Bảng 27 trình bày phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV đối với các bệnh nhân SOT tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35, và Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 27** Phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể SOT

Thời điểm Sau khi Khởi đầu Điều trị Kháng CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV Test Không có sự phân giải của Đợt CMV	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
Ngày 14	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
Ngày 14	Không có sự phân giải của Đợt CMV	0	40	40	100.0% (91.2%, 100.0%)
Ngày 14	Tổng cộng	0	40	40	
Ngày 14	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	NC	100.0% (91.2%, 100.0%)	-	-
Ngày 14	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	100.0% (91.2%, 100.0%)	-	-	-
Ngày 14	Giá trị p <sup>b</sup>	NC	-	-	-
Ngày 21	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
Ngày 21	Không có sự phân giải của Đợt CMV	1	50	51	98.0% (89.6%, 100.0%)
Ngày 21	Tổng cộng	1	50	51	
Ngày 21	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	0.0% (0.0%, 97.5%)	100.0% (92.9%, 100.0%)	-	-
Ngày 21	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	98.0% (89.6%, 100.0%)	-	-	-
Ngày 21	Giá trị p <sup>b</sup>	NC	-	-	-
Ngày 28	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	6	0	6	100.0% (54.1%, 100.0%)
Ngày 28	Không có sự phân giải của Đợt CMV	4	46	50	92.0% (80.8%, 97.8%)
Ngày 28	Tổng cộng	10	46	56	-

Thời điểm Sau khi Khởi đầu Điều trị Kháng CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV Test Không có sự phân giải của Đợt CMV	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
Ngày 28	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	60.0% (26.2%, 87.8%)	100.0% (92.3%, 100.0%)	-	-
Ngày 28	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	92.9% (82.7%, 98.0%)	-	-	-
Ngày 28	Giá trị p <sup>b</sup>	0.1250	-	-	-
Ngày 35	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	16	1	17	94.1% (71.3%, 99.9%)
Ngày 35	Không có sự phân giải của Đợt CMV	8	31	39	79.5% (63.5%, 90.7%)
Ngày 35	Tổng cộng	24	32	56	-
Ngày 35	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	66.7% (44.7%, 84.4%)	96.9% (83.8%, 99.9%)	-	-
Ngày 35	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	83.9% (71.7%, 92.4%)	-	-	-
Ngày 35	Giá trị p <sup>b</sup>	0.0391	-	-	-
Ngày 49	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	38	0	38	100.0% (90.7%, 100.0%)
Ngày 49	Không có sự phân giải của Đợt CMV	7	12	19	63.2% (38.4%, 83.7%)
Ngày 49	Tổng cộng	45	12	57	-
Ngày 49	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	84.4% (70.5%, 93.5%)	100.0% (73.5%, 100.0%)	-	-
Ngày 49	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	87.7% (76.3%, 94.9%)	-	-	-
Ngày 49	Giá trị p <sup>b</sup>	0.0156	-	-	-

Trong các bệnh nhân được đưa vào bảng Ngày 14, 2 bệnh nhân được phát hiện sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Trong các bệnh nhân được đưa vào bảng Ngày 21, 2 bệnh nhân được phát hiện sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Trong các bệnh nhân được đưa vào bảng Ngày 28, 3 bệnh nhân được phát hiện sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Trong các bệnh nhân được đưa vào bảng Ngày 35, 3 bệnh nhân được phát hiện. Trong các bệnh nhân được đưa vào bảng Ngày 49, 4 bệnh nhân được phát hiện sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Đợt kiểm tra lại của mẫu CMV được xác định bằng 2 mẫu liên tiếp (tốt nhất là lấy mẫu cách nhau một tuần) đã được thử nghiệm ở mức dưới LLoQ của TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), thống nhất với những gì được khuyến nghị trong hướng dẫn hiện hành; ví dụ 2 mẫu “âm tính” liên tiếp đã được khuyến nghị làm điểm cuối tải lượng vi-rút để điều trị các đợt CMV cấp tính.

<sup>b</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

CI = khoảng tin cậy; NC = không thể tính toán; SOT = ghép tạng

Khi được sử dụng để hỗ trợ trong việc xác định quá trình kiểm tra lại của các đợt nhiễm vi rút tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35, và Ngày 49 (sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV), OPA giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test nằm trong khoảng 83.9% đến 100% (Bảng 28).

**Bảng 28** Phần trăm tương đồng tổng thể theo tình trạng phân giải (không phân giải / phân giải), sự phân giải đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể SOT

Thời điểm	Độ tương đồng Không phân giải	Độ tương đồng Phân giải	Phần trăm tương đồng tổng thể	CI chính xác 95% Phần trăm tương đồng tổng thể
Ngày 14	100.0% (40/40)	NC	100.0% (40/40)	(91.2%, 100.0%)
Ngày 21	100.0% (50/50)	0.0% (0/1)	98.0% (50/51)	(89.6%, 100.0%)
Ngày 28	100.0% (46/46)	60.0% (6/10)	92.9% (52/56)	(82.7%, 98.0%)
Ngày 35	96.9% (31/32)	66.7% (16/24)	83.9% (47/56)	(71.7%, 92.4%)
Ngày 49	100.0% (12/12)	84.4% (38/45)	87.7% (50/57)	(76.3%, 94.9%)

Lưu ý: Đợt kiểm tra lại của mẫu CMV được xác định bằng 2 mẫu liên tiếp (tốt nhất là lấy mẫu cách nhau một tuần) đã được thử nghiệm ở mức dưới LLoQ của TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), thống nhất với những gì được khuyến nghị trong hướng dẫn hiện hành; ví dụ 2 mẫu “âm tính” liên tiếp đã được khuyến nghị làm điểm cuối tải lượng vi-rút để điều trị các đợt CMV cấp tính.

2 trong tổng số 40 mẫu tại Ngày 14 được lấy từ các bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

2 trong tổng số 51 mẫu tại Ngày 21 được lấy từ các bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

3 trong tổng số 56 mẫu tại Ngày 28 được lấy từ các bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

3 trong tổng số 56 mẫu tại Ngày 35 được lấy từ các bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

4 trong tổng số 57 mẫu tại Ngày 49 được lấy từ các bệnh nhân được phát hiện có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = Giới hạn định lượng dưới; NC = không thể tính toán; SOT = ghép tạng.

## Sự tương đồng tổng thể giữa các mức tải lượng vi rút khác nhau

Bảng 29 dưới đây cho thấy sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test cho tất cả 1898 mẫu được bắt cặp có thể đánh giá được trong quần thể SOT của nghiên cứu sự phù hợp lâm sàng.

**Bảng 29** Tóm tắt các phân tích sự phù hợp (tất cả các mẫu bắt cặp) trong quần thể SOT

Tất cả các mẫu bắt cặp cobas® CMV ( $\log_{10}$ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) < 2.137	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 2.137 đến < 2.699	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 2.699 đến < 3.255	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 3.255 đến < 3.899	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) $\geq 3.899$	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) Tổng cộng
Không phát hiện đích	1022	8	0	0	0	0	1030
< 2.137	168	193	6	0	0	0	367
2.137 đến < 2.699	3 <sup>a</sup>	76	61	8	0	0	148
2.699 đến < 3.255	0	12 <sup>c</sup>	73	63	1	0	149
3.255 đến < 3.899	1 <sup>b</sup>	5 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>	44	58	0	116
$\geq 3.899$	0	0	3 <sup>f</sup>	1 <sup>b</sup>	45	39	88
Tổng cộng	1194	294	151	116	104	39	1898

Lưu ý: Tất cả 1898 mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này.

Giới hạn Định lượng dưới (LLoQ) là  $3.45E+01$  IU/mL đối với cobas® CMV và  $1.37E+02$  IU/mL đối với TaqMan® CMV Test.  $\log_{10}(1.37E+02) = 2.137$ ;  $\log_{10}(5.0E+02) = 2.699$ ;  $\log_{10}(1.8E+03) = 3.255$ ;  $\log_{10}(7.943E+03) = 3.899$ .

<sup>a</sup> Các mẫu trái ngược này đã được giải trình tự và 2 trong số 3 mẫu được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>b</sup> Mẫu trái ngược này đã được giải trình tự và được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>c</sup> 8 trong số 12 mẫu trái ngược bắt nguồn từ 5 bệnh nhân và tất cả 8 mẫu đã được giải trình tự và được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>d</sup> 5 mẫu trái ngược này bắt nguồn từ 3 bệnh nhân; các mẫu này đã được giải trình tự và 5 mẫu được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>e</sup> 7 trong số 8 mẫu trái ngược bắt nguồn từ 3 bệnh nhân và tất cả 7 mẫu đã được giải trình tự và được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>f</sup> 3 mẫu trái ngược này bắt nguồn từ 2 bệnh nhân; các mẫu này đã được giải trình tự và 3 mẫu được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

Bảng 30 dưới đây cho thấy tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút qua các ngưỡng khác nhau (Không phát hiện đích, 137 IU/mL, 500 IU/mL, và 1800 IU/mL) cho tất cả các mẫu bắt cặp trong quần thể SOT.

**Bảng 30** Tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút qua các ngưỡng khác nhau cho tất cả các mẫu bắt cặp trong quần thể SOT.

<b>Tất cả các mẫu bắt cặp cobas® CMV</b>	<b>Phần trăm độ tương đồng &lt; Ngưỡng 95% CI (n/N)</b>	<b>Phần trăm độ thống nhất ≥ Ngưỡng 95% CI (n/N)</b>	<b>Phần trăm tương đồng tổng thể 95% CI (n/N)</b>
<b>Không phát hiện đích</b>	<b>85.6%</b> 83.5%, 87.5% (1022/1194)	<b>98.9%</b> 97.8%, 99.5% (696/704)	<b>90.5%</b> 89.1%, 91.8% (1718/1898)
<b>137 IU/mL (2.1 log<sub>10</sub> IU/mL*)</b>	<b>93.5%</b> 92.1%, 94.7% (1391/1488)	<b>98.5%</b> 96.8%, 99.5% (404/410)	<b>94.6%</b> 93.5%, 95.5% (1795/1898)
<b>500 IU/mL (2.7 log<sub>10</sub> IU/mL**)</b>	<b>93.8%</b> 92.5%, 94.9% (1537/1639)	<b>96.9%</b> 94.0%, 98.7% (251/259)	<b>94.2%</b> 93.1%, 95.2% (1788/1898)
<b>1800 IU/mL (3.3 log<sub>10</sub> IU/mL***)</b>	<b>96.5%</b> 95.5%, 97.3% (1693/1755)	<b>99.3%</b> 96.2%, 100.0% (142/143)	<b>96.7%</b> 95.8%, 97.4% (1835/1898)

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này. Mẫu có kết quả “Không phát hiện đích” được phân loại là “< giá trị ngưỡng IU/mL”.

\* Log<sub>10</sub> của 2.137 được viết ngắn gọn là 2.1 log<sub>10</sub> IU/mL

\*\* Log<sub>10</sub> của 2.699 được viết ngắn gọn là 2.7log<sub>10</sub> IU/mL

\*\*\* Log<sub>10</sub> của 3.255 được viết ngắn gọn là 3.3 log<sub>10</sub> IU/mL.

Khoảng tin cậy (CI) 95 % được tính toán bằng phương pháp chính xác giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

Bảng 31 dưới đây cho thấy sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test cho tất cả 272 mẫu bắt cặp có thể đánh giá được tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35, hoặc Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể SOT.

**Bảng 31** Tóm tắt các phân tích sự phù hợp (các mẫu bắt cặp tại các thời điểm quan tâm sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV) trong quần thể SOT.

Tất cả các thời điểm quan tâm cobas® CMV (log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) < 2.137	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 2.137 đến < 2.699	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 2.699 đến < 3.255	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 3.255 đến < 3.899	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) ≥ 3.899	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) Tổng cộng
Không phát hiện đích	24	3	0	0	0	0	27
< 2.137	36	42	1	0	0	0	79
2.137 đến < 2.699	0	27	18	0	0	0	45
2.699 đến < 3.255	0	4 <sup>a</sup>	25	16	0	0	45
3.255 đến < 3.899	0	2 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>	21	12	0	36
≥ 3.899	0	0	2 <sup>b</sup>	0	26	12	40
Tổng cộng	60	78	47	37	38	12	272

Lưu ý: Chỉ các mẫu bắt cặp có thể đánh giá được trong phân tích sự phù hợp lâm sàng tại các thời điểm quan tâm (Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35 hoặc Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV) được đưa vào trong bảng này. Giới hạn Định lượng dưới (LLoQ) là 3.45E+01 IU/mL đối với cobas® CMV và 1.37E+02 IU/mL đối với TaqMan® CMV Test.

$\log_{10}(1.37E+02) = 2.137$ ;  $\log_{10}(5.0E+02) = 2.699$ ;  $\log_{10}(1.8E+03) = 3.255$ ;  $\log_{10}(7.943E+03) = 3.899$ .

<sup>a</sup> 4 mẫu này đã được giải trình tự và hai trong số 4 mẫu trái ngược được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>b</sup> 2 mẫu trái ngược này đã được giải trình tự và cả 2 mẫu được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

<sup>c</sup> Mẫu trái ngược này đã được giải trình tự và được phát hiện có chứa đột biến có ảnh hưởng đáng kể.

Bảng 32 dưới đây cho thấy tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút qua các ngưỡng khác nhau (Không phát hiện đích, 137 IU/mL, 500 IU/mL, và 1800 IU/mL) cho tất cả các mẫu bắt cặp tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35, hoặc Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể SOT.

**Bảng 32** Tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút qua các ngưỡng khác nhau cho các mẫu bắt cặp tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35, hoặc Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể SOT

Tất cả các thời điểm quan tâm cobas® CMV	Phần trăm độ tương đồng < Ngưỡng 95% CI (n/N)	Phần trăm độ thống nhất ≥ Ngưỡng 95% CI (n/N)	Phần trăm tương đồng tổng thể 95% CI (n/N)
Không phát hiện đích	<b>40.0%</b> 27.6%, 53.5% (24/60)	<b>98.6%</b> 95.9%, 99.7% (209/212)	<b>85.7%</b> 80.9%, 89.6% (233/272)
137 IU/mL (2.1 log <sub>10</sub> IU/mL*)	<b>76.1%</b> 68.1%, 82.9% (105/138)	<b>99.3%</b> 95.9%, 100.0% (133/134)	<b>87.5%</b> 83.0%, 91.2% (238/272)
500 IU/mL (2.7 log <sub>10</sub> IU/mL**)	<b>81.6%</b> 75.3%, 86.9% (151/185)	<b>100.0%</b> 95.8%, 100.0% (87/87)	<b>87.5%</b> 83.0%, 91.2% (238/272)
1800 IU/mL (3.3 log <sub>10</sub> IU/mL***)	<b>88.3%</b> 83.3%, 92.2% (196/222)	<b>100.0%</b> 92.9%, 100.0% (50/50)	<b>90.4%</b> 86.3%, 93.7% (246/272)

Lưu ý: Chỉ các mẫu bắt cặp có thể đánh giá được trong phân tích sự phù hợp lâm sàng tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, Ngày 35 hoặc Ngày 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV được đưa vào trong bảng này.

Mẫu có kết quả “Không phát hiện đích” được phân loại là “< giá trị ngưỡng IU/mL”.

\* Log<sub>10</sub> của 2.137 được viết ngắn gọn là 2.1 log<sub>10</sub> IU/mL

\*\* Log<sub>10</sub> của 2.699 được viết ngắn gọn là 2.7 log<sub>10</sub> IU/mL

\*\*\*Log<sub>10</sub> của 3.255 được viết ngắn gọn là 3.3 log<sub>10</sub> IU/mL

Khoảng tin cậy (CI) 95 % được tính toán bằng phương pháp chính xác giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

## So sánh phương pháp trong quần thể bệnh nhân ghép tạng rắn

Một nghiên cứu so sánh phương pháp được thực hiện để đánh giá hiệu năng của cobas® CMV so với một xét nghiệm đo tải lượng vi rút CMV khác đã được FDA phê duyệt, là TaqMan® CMV Test. Nghiên cứu sử dụng 543 mẫu bắt cặp bao gồm 381 mẫu dương tính với CMV lấy từ nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, giai đoạn 2a của một phác đồ phòng bệnh kháng CMV đã được đề cập ở trên, được bổ sung bởi 64 mẫu còn sót lại từ bệnh nhân cấy ghép và 98 mẫu giả lập được tạo ra bằng cách thêm CMV nuôi cấy (chủng Merlin) vào huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính với CMV.

Bảng 33 cùng với Hình 6 đến Hình 8 trình bày đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) từ cobas® CMV và TaqMan® CMV Test của tất cả các trung tâm kết hợp lại cho quần thể bệnh nhân ghép tạng rắn.

**Bảng 33** Thông số ước tính của đường hồi quy Deming giữa các tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test)

Mẫu	Số lượng mẫu bắt cặp	Thông số	Thông số ước tính	Sai số tiêu chuẩn	95% CI <sup>a</sup> 95% CI <sup>b</sup>	r
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	543	Tung độ góc	0.348 0.407*	0.033	(0.283, 0.413) (0.356, 0.462)	0.98
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	543	Hệ số góc	0.961 0.945*	0.009	(0.944, 0.979) (0.933, 0.957)	0.98
Mẫu lâm sàng	445	Tung độ góc	0.193 0.229*	0.037	(0.120, 0.266) (0.160, 0.301)	0.97
Mẫu lâm sàng	445	Hệ số góc	1.023 1.010*	0.010	(1.002, 1.044) (0.992, 1.030)	0.97
Mẫu pha	98	Tung độ góc	0.012 N/A	0.063	(-0.114, 0.138) N/A	0.99
Mẫu pha	98	Hệ số góc	0.985 N/A	0.013	(0.960, 1.010) N/A	0.99

Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ  $1.37E+02$  IU/mL đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm.

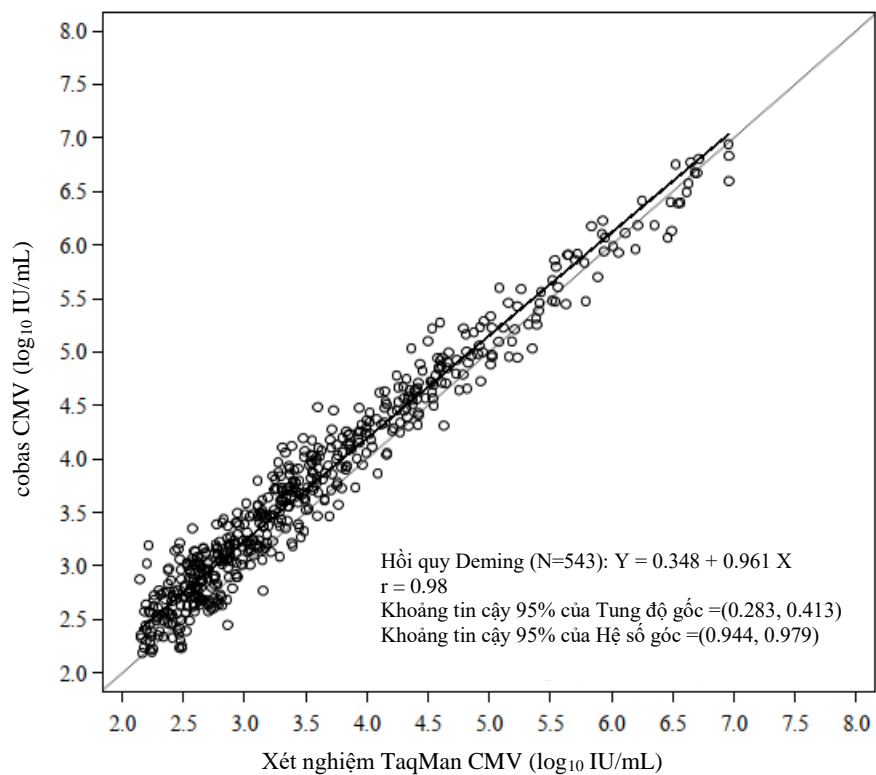
<sup>a</sup> Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

<sup>b</sup> Điều chỉnh tương quan giữa các mẫu từ cùng một bệnh nhân bằng phương pháp bootstrap với 500 lần lặp.

\* Biểu thị phân vị thứ 50 của phân phối bootstrap của các ước tính thông số.

CI = khoảng tin cậy; N/A = không áp dụng; r = hệ số tương quan.

**Hình 6** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu lâm sàng và mẫu pha)



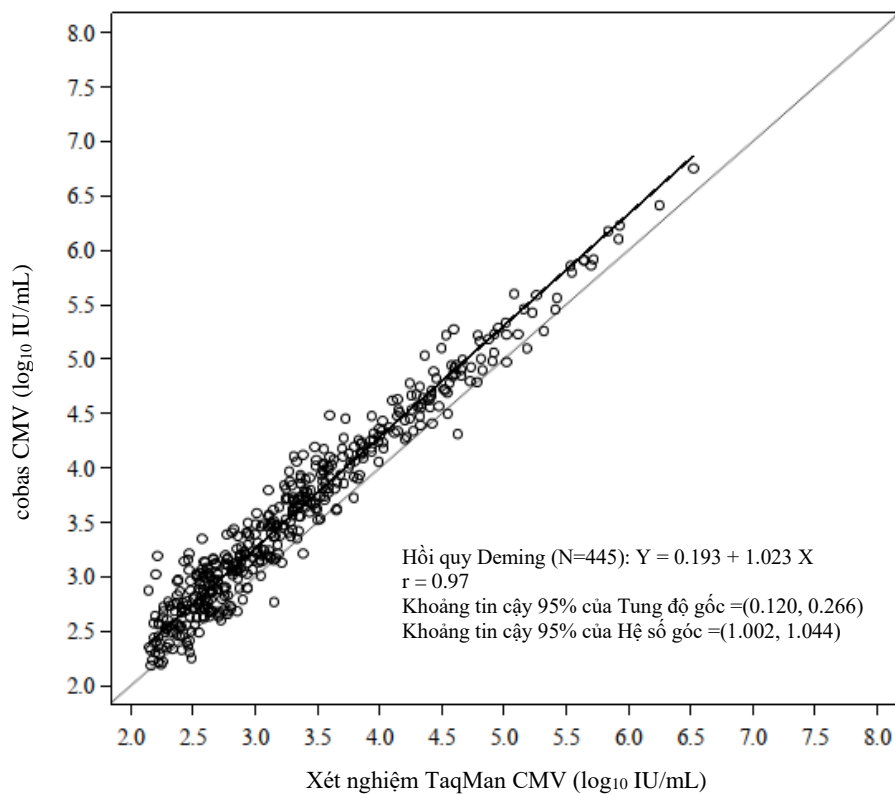
Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

Hình này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ  $1.37E+02$  IU/mL đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm.

CI = khoảng tin cậy;

r = hệ số tương quan.

**Hình 7** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu lâm sàng)



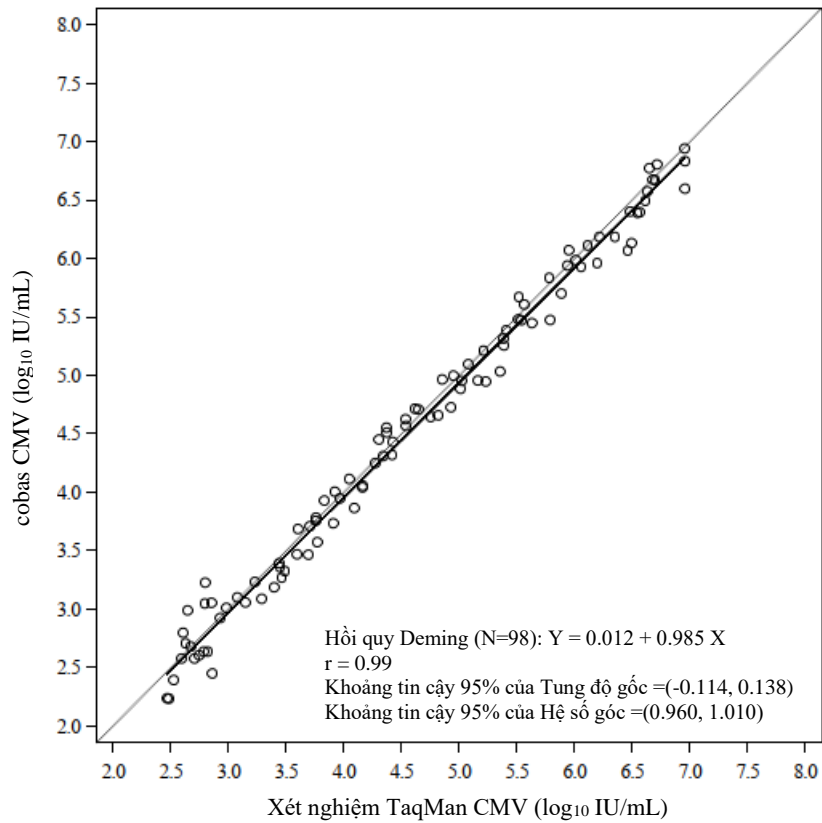
Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

Hình này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ  $1.37E+02$  IU/mL đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm.

CI = khoảng tin cậy;

r = hệ số tương quan.

**Hình 8** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu pha)



Lưu ý: CI = khoảng tin cậy;

$r$  = hệ số tương quan.

## Độ sai lệch tại các mức tải lượng vi rút đã chọn

Bảng 34 dưới đây trình bày độ sai lệch giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test tại 5 mức tải lượng vi rút đã chọn từ 2.14 log<sub>10</sub> IU/mL đến 7.00 log<sub>10</sub> IU/mL với các giá trị tương đương không biến đổi có liên quan.

**Bảng 34** Độ sai lệch giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test (log<sub>10</sub> IU/mL) tại 5 mức tải lượng vi rút đã chọn (mẫu lâm sàng và mẫu pha)

Mẫu	Mức tải lượng vi rút (qua TaqMan® CMV Test)	Chênh lệch hệ thống <sup>a</sup>
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	0.265 log <sub>10</sub> IU/ml (1.15E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	0.243 log <sub>10</sub> IU/ml (3.74E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	0.221 log <sub>10</sub> IU/ml (1.19E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	0.192 log <sub>10</sub> IU/ml (5.56E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	0.075 log <sub>10</sub> IU/ml (1.89E+06 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	0.242 log <sub>10</sub> IU/ml (1.02E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	0.255 log <sub>10</sub> IU/ml (4.00E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	0.268 log <sub>10</sub> IU/ml (1.53E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	0.285 log <sub>10</sub> IU/ml (9.28E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	0.354 log <sub>10</sub> IU/ml (1.26E+07 IU/mL)
Mẫu pha	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	-0.020 log <sub>10</sub> IU/ml (-6.19E+00 IU/mL)
Mẫu pha	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	-0.028 log <sub>10</sub> IU/ml (-3.17E+01 IU/mL)
Mẫu pha	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	-0.037 log <sub>10</sub> IU/ml (-1.46E+02 IU/mL)
Mẫu pha	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	-0.048 log <sub>10</sub> IU/ml (-1.05E+03 IU/mL)
Mẫu pha	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	-0.093 log <sub>10</sub> IU/ml (-1.93E+06 IU/mL)

<sup>a</sup> Chênh lệch trong IU/mL được tính toán là 10 (cobas® CMV ước tính log<sub>10</sub> IU/mL) – 10 (TaqMan® CMV Test Mức Tải lượng vi rút log<sub>10</sub> IU/mL).

## Chênh lệch bắt cặp trung bình

Bảng 35 dưới đây trình bày độ chênh lệch bắt cặp trung bình giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test tại ngưỡng đại diện và 95% CI có liên quan được tính toán bằng cách sử dụng t-test bắt cặp.<sup>28</sup>

**Bảng 35** Trung bình của chênh lệch tải lượng vi rút từng cặp của cobas® CMV trừ đi TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$  IU/mL) tại các khoảng quyết định đại diện (IU/mL) trong quần thể SOT

Mẫu	Khoảng chính xác đại diện <sup>a</sup> (IU/mL)	N	Trung bình chênh lệch từng cặp ( $\log_{10}$ IU/mL)	SE cho Trung bình chênh lệch từng cặp ( $\log_{10}$ IU/mL)	95% CI ( $\log_{10}$ IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	1.37E+02 to < 2.0E+03	275	0.234	0.013	(0.208, 0.260)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.0E+03 to < 2.0E+04	143	0.260	0.019	(0.223, 0.296)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.0E+04 to < 1.0E+05	62	0.195	0.025	(0.145, 0.245)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	$\geq 1.0E+05$	63	0.012	0.025	(-0.039, 0.062)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Tổng thể	543	0.211	0.010	(0.191, 0.230)
Mẫu lâm sàng	1.37E+02 to < 2.0E+03	253	0.256	0.013	(0.230, 0.282)
Mẫu lâm sàng	2.0E+03 to < 2.0E+04	122	0.317	0.016	(0.285, 0.350)
Mẫu lâm sàng	2.0E+04 to < 1.0E+05	47	0.251	0.027	(0.196, 0.305)
Mẫu lâm sàng	$\geq 1.0E+05$	23	0.201	0.030	(0.139, 0.262)
Mẫu lâm sàng	Tổng thể	445	0.269	0.009	(0.251, 0.288)
Mẫu pha	1.37E+02 to < 2.0E+03	22	-0.017	0.044	(-0.108, 0.074)
Mẫu pha	2.0E+03 to < 2.0E+04	21	-0.074	0.024	(-0.125, -0.024)
Mẫu pha	2.0E+04 to < 1.0E+05	15	0.021	0.031	(-0.045, 0.086)
Mẫu pha	$\geq 1.0E+05$	40	-0.097	0.022	(-0.141, -0.053)
Mẫu pha	Tổng thể	98	-0.056	0.015	(-0.087, -0.025)

Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ 1.37E+02 IU/mL đến 9.1E+06 IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm. Các kết quả bắt cặp nằm trong khoảng tuyến tính trên cả hai xét nghiệm được phân loại thành các khoảng quyết định đại diện dựa trên kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL).

<sup>a</sup> Các khoảng quyết định đại diện tương đương (IU/mL) đối với 1.37E+02 đến < 2.0E+03 (IU/mL) = 2.137 đến < 3.301 ( $\log_{10}$  IU/mL), 2.0E+03 đến < 2.0E+04 (IU/mL) = 3.301 đến < 4.301 ( $\log_{10}$  IU/mL), 2.0E+04 đến < 1.0E+05 (IU/mL) = 4.301 đến < 5.000 ( $\log_{10}$  IU/mL) và  $\geq 1.0E+05$  (IU/mL)  $\Rightarrow \geq 5.000$  ( $\log_{10}$  IU/mL).

N = số lượng mẫu bắt cặp; SE = sai số tiêu chuẩn; CI = khoảng tin cậy.

## Tổng chênh lệch cho phép (ATD)

Bảng 36 cùng với Hình 9 đến Hình 11 dưới đây trình bày các kết quả ATD sử dụng các chênh lệch theo từng cặp riêng lẻ giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test so sánh với trung bình của chúng tại các ngưỡng đại diện và tính toán phần trăm của các kết quả bất cập trong vùng ATD.

**Bảng 36** Tỷ lệ phần trăm của các mẫu trong quần thể SOT nằm trong các khoảng giá trị (IU/mL) của vùng Tổng chênh lệch cho phép (ATD) (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test)

Mẫu	Phân loại Khoảng giá trị	Khoảng giá trị <sup>a</sup> (IU/mL)	Tỷ lệ phần trăm của Mẫu bất cập nằm trong Vùng ATD % (n/N)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	95.6% (239/250)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	89.6% (103/115)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Cao	8.0E+03 to 9.10E+06	95.5% (170/178)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Tổng thể	-	94.3% (512/543)
Mẫu lâm sàng	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	95.2% (216/227)
Mẫu lâm sàng	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	88.2% (90/102)
Mẫu lâm sàng	Cao	8.0E+03 to 9.10E+06	93.1% (108/116)
Mẫu lâm sàng	Tổng thể	-	93.0% (414/445)
Mẫu pha	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	100.0% (23/23)
Mẫu pha	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	100.0% (13/13)
Mẫu pha	Cao	8.0E+03 to 9.10E+06	100.0% (62/62)
Mẫu pha	Tổng thể	-	100.0% (98/98)

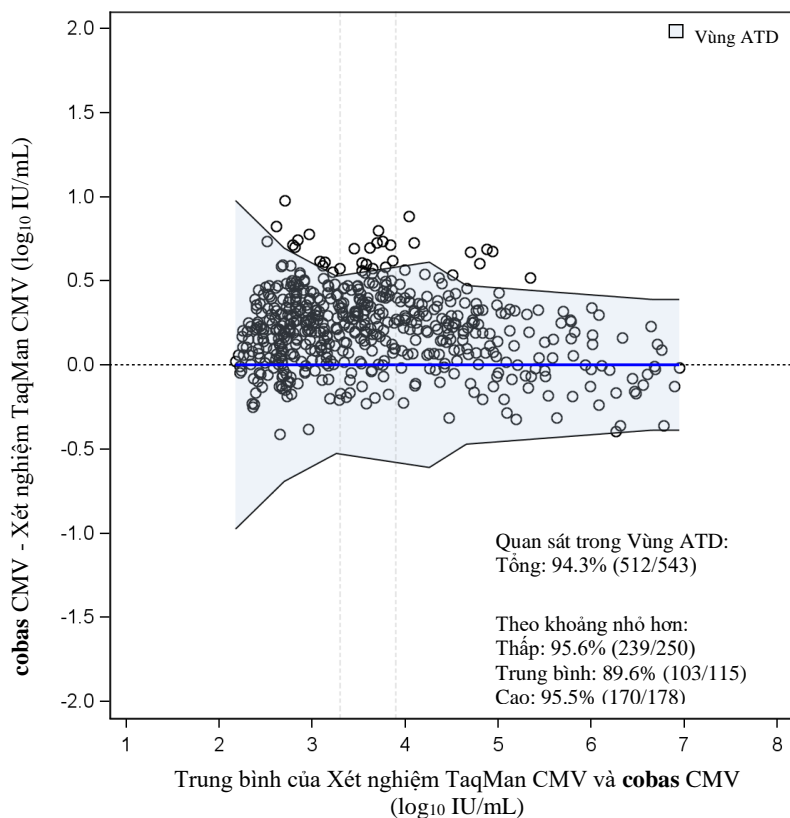
Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các mẫu bất cập với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ 1.37E+02 IU/mL đến 9.1E+06 IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm. Các kết quả theo cặp được phân loại thành các khoảng giá trị tải lượng vi rút dựa vào kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL). ATD Zone = Vùng Tổng chênh lệch cho phép.

<sup>a</sup> Khoảng có giá trị y khoa tương đương (IU/mL) đối với 1.37E+02 đến < 2.0E+03, 2.0E+03 đến < 8.0E+03 và 8.0E+03 đến 9.1E+06 trong log<sub>10</sub> IU/mL lần lượt là 2.137 đến < 3.301, 3.301 đến < 3.903 và 3.903 đến 6.959.

N = tổng số mẫu bất cập nằm trong khoảng giá trị thích hợp.

n = số lượng mẫu bất cập được bao gồm trong Vùng ATD nằm trong khoảng giá trị thích hợp.

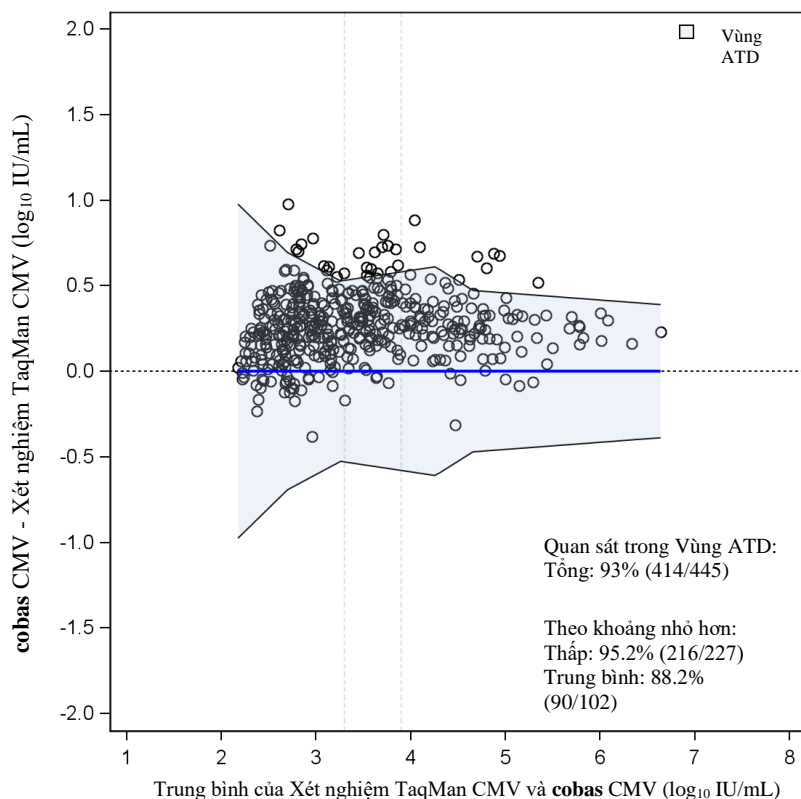
**Hình 9** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của các chênh lệch tải lượng vi rút riêng lẻ so sánh với trung bình của chúng ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (cobas® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu lâm sàng và mẫu pha)



ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Hình này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ  $1.37E+02$  IU/mL đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm. Các kết quả theo cặp được phân loại thành các khoảng giá trị tải lượng vi rút dựa vào kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL).

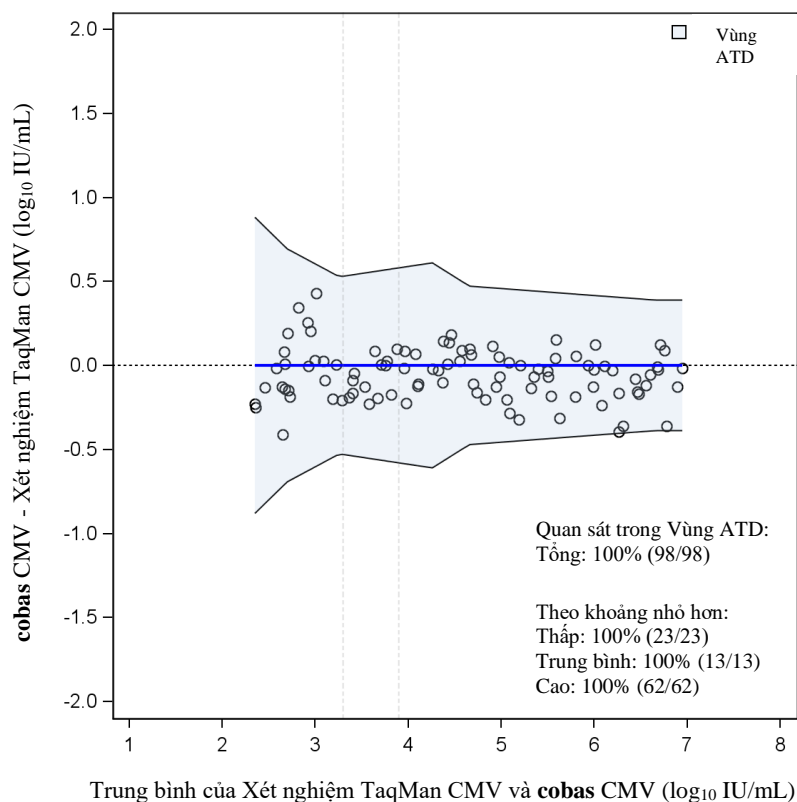
**Hình 10** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của các chênh lệch tải lượng vi rút riêng lẻ so sánh với trung bình của chúng ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (**cobas**® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu lâm sàng)



ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

Lưu ý: 26 mẫu từ 9 bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Hình này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với từng cặp kết quả nằm trong khoảng từ  $1.37E+02$  IU/mL đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính trùng lặp giữa hai xét nghiệm. Các kết quả theo cặp được phân loại thành các khoảng giá trị tải lượng vi rút dựa vào kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL).

**Hình 11** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của các chênh lệch tải lượng vi rút riêng lẻ so sánh với trung bình của chúng ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể SOT (**cobas**® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test; mẫu pha)



ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

### Tương đồng với các mẫu âm tính

30 mẫu CMV IgG âm tính được thử nghiệm trên mỗi xét nghiệm và các kết quả được trình bày trong Bảng 37.

**Bảng 37** Các kết quả của mẫu xét nghiệm CMV IgG âm tính (**cobas**® CMV so sánh với TaqMan® CMV Test)

<b>cobas</b> ® CMV (IU/mL)	<b>TaqMan</b> ® CMV Test (IU/mL) Không phát hiện đích	<b>TaqMan</b> ® CMV Test (IU/mL) < 1.37E+02	<b>TaqMan</b> ® CMV Test (IU/mL) ≥ 1.37E+02	<b>TaqMan</b> ® CMV Test (IU/mL) Tổng cộng
Không phát hiện đích	30	0	0	30
< 1.37E+02	0	0	0	0
≥ 1.37E+02	0	0	0	0
Tổng cộng	30	0	0	30

Lưu ý: Giới hạn Định lượng dưới (LLoQ) là 1.37E+02 IU/mL đối với TaqMan® CMV Test.  
CMV = cytomegalovirus; IgG = immunoglobulin G.

## Đánh giá hiệu năng lâm sàng: quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT)

Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá sự phù hợp giữa cobas® CMV và COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test trong một quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT). Thử nghiệm trên các mẫu tồn dư từ một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, giai đoạn 2 để xác định liều lượng thuốc brincidofovir dự phòng CMV<sup>21</sup>.

Tất cả các mẫu thử nghiệm có thể đánh giá được thu thập theo thời gian từ tổng số 258 bệnh nhân. Vùng mục tiêu của xét nghiệm được giải trình tự đối với các mẫu thử có độ lệch > 0.5 log<sub>10</sub> IU/mL giữa 2 xét nghiệm, cũng như một tập hợp mẫu đại diện không có độ lệch về phép đo. Các trình tự liên quan đến độ lệch trung bình > 0.9 log<sub>10</sub> IU/mL được xác định là “có tác động.” Chỉ các trình tự có tác động ảnh hưởng lớn đến các mục tiêu đối với COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test được xác định.

Bảng 38 dưới đây tóm tắt các đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng cơ sở của 258 bệnh nhân.

**Bảng 38** Các đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng cơ sở của các bệnh nhân HSCT

Đặc điểm	Nhóm	Thống kê
Tổng số bệnh nhân	Tổng số, N	258
Tuổi (năm)	Trung bình ± SD	51 ± 12.3
Tuổi (năm)	Trung vị	51
Tuổi (năm)	Khoảng đo	21 - 71
Giới tính, n(%)	Nam	144 (55.8%)
Giới tính, n(%)	Nữ	114 (44.2%)
Sắc tộc, n(%)	Gốc Tây Ban Nha / Latinh	24 (9.3%)
Sắc tộc, n(%)	Không phải gốc Tây Ban Nha / Latinh	230 (89.1%)
Sắc tộc, n(%)	Không biết	4 (1.6%)
Chủng tộc, n(%)	Châu Á	15 (5.8%)
Chủng tộc, n(%)	Người da đen / Người Mỹ gốc Phi	10 (3.9%)
Chủng tộc, n(%)	Người da trắng	228 (88.4%)
Chủng tộc, n(%)	Khác	5 (1.9%)
Nhánh nghiên cứu, n(%)	Phác đồ phòng bệnh kháng CMV	164 (63.6%)
Nhánh nghiên cứu, n(%)	Giả dược	61 (23.6%)
Nhánh nghiên cứu, n(%)	Sàng lọc thất bại	33 (12.8%)

Lưu ý: Một bệnh nhân không có thông tin hoặc không được báo cáo được phân loại là "Không xác định" cho đặc điểm tương ứng. Các đoàn hệ sau được bao gồm trong danh mục phác đồ phòng bệnh kháng CMV cho Nhánh nghiên cứu: CMX001 Treatment Cohort 1, CMX001 Treatment Cohort 2, CMX001 Treatment Cohort 3 và CMX001 Treatment Cohort 4.

CMV = cytomegalovirus; SD = Độ lệch chuẩn.

## Sự phù hợp lâm sàng trong quần thể HSCT

### Tương đồng tại ngưỡng nền dựa vào các ngưỡng tải lượng vi rút

Bảng 39 cho thấy sự tương đồng giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng Không phát hiện đích tại là Ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 39** Phân tích sự phù hợp của các kết quả cobas® và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng Không phát hiện đích trong quần thể HSCT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test Phát hiện	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
Không phát hiện đích	11	0	11	100.0% (71.5%, 100.0%)
Phát hiện	8*	48	56	85.7% (73.8%, 93.6%)
Tổng cộng	19	48	67	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	57.9% (33.5%, 79.7%)	100.0% (92.6%, 100.0%)	-	-
Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	88.1% (77.8%, 94.7%)	-	-	-
Giá trị p <sup>a</sup>	0.0078	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV được đưa vào bảng này.

\* 1 trong 8 mẫu trái ngược là từ các bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar's Test.

CI = khoảng tin cậy.

Bảng 40 cho thấy sự tương đồng giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.37E+02 IU/mL tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 40** Phân tích sự phù hợp của các kết quả cobas® và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.37E+02 IU/mL trong quần thể HSCT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1.37E+02 IU/mL (≥ 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
< 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	36	1	37	97.3% (85.8%, 99.9%)
≥ 1.37E+02 IU/mL (≥ 2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	1	29	30	96.7% (82.8%, 99.9%)
Tổng cộng	37	30	67	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	97.3% (85.8%, 99.9%)	96.7% (82.8%, 99.9%)	-	-
Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	97.0% (89.6%, 99.6%)	-	-	-
Giá trị p <sup>a</sup>	1.0000	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại ngưỡng nền với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV được đưa vào bảng này. Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 1.37E+02 IU/mL được phân loại là “< 1.37E+02 IU/mL (< 2.137 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

\* 0 trong 2 mẫu trái ngược là từ các bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1.0E+00 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

CI = khoảng tin cậy.

Bảng 41 cho thấy sự tương đồng giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 5.0E+02 IU/mL tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 41** Phân tích sự phù hợp của các kết quả cobas® và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 5.0E+02 IU/mL trong quần thể HSCT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5.0E+02 IU/mL (< 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5.0E+02 IU/mL (≥ 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
< 5.0E+02 IU/mL (< 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	43	1	44	97.7% (88.0%, 99.9%)
≥ 5.0E+02 IU/mL (≥ 2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	0	23	23	100.0% (85.2%, 100.0%)
Tổng cộng	43	24	67	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	100.0% (91.8%, 100.0%)	95.8% (78.9%, 99.9%)	-	-
Tỷ lệ tương đồng tổng thể (95% chính xác CI)	98.5% (92.0%, 100.0%)	-	-	-
Giá trị p <sup>a</sup>	1.0000	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV được đưa vào bảng này. Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 5.0E+02 IU/mL được phân loại là “< 5.0E+02 IU/mL (< 2.699 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

0 trong 1 mẫu trái ngược là từ các bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1.0E+00 IU/mL = 1.1 bản sao/mL.

CI = khoảng tin cậy.

Bảng 42 cho thấy sự tương đồng giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.8E+03 IU/mL tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 42** Phân tích sự phù hợp của các kết quả cobas® và TaqMan® CMV Test sử dụng ngưỡng 1.8 E+03 IU/mL trong quần thể HSCT

Đường chuẩn cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1.8E+03 IU/mL (< 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1.8E+03 IU/mL (≥ 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
< 1.8E+03 IU/mL (< 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	48	0	48	100.0% (92.6%, 100.0%)
≥ 1.8E+03 IU/mL (≥ 3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	2	17	19	89.5% (66.9%, 98.7%)
Tổng cộng	50	17	67	-
Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	96.0% (86.3%, 99.5%)	100.0% (80.5%, 100.0%)	-	-
Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	97.0% (89.6%, 99.6%)	-	-	-
Giá trị p <sup>a</sup>	0.5000	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại ngưỡng nền đối với các bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV được đưa vào bảng này. Mẫu với kết quả “Target Not Detected” hoặc một kết quả tải lượng vi rút dưới 1.8E+03 IU/mL được phân loại là “< 1.8E+03 IU/mL (< 3.255 log<sub>10</sub> IU/mL)”.

\* 0 trong 2 mẫu trái ngược là từ các bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Tính toán bằng cách áp dụng McNemar’s Test.

1.0E+00 IU/mL = 1.1 bản sao/mL; 1.8E+03 IU/mL = 2000 bản sao/mL.

CI = khoảng tin cậy.

## Phân tích sự phân giải của từng đợt CMV

Bảng 43 dưới đây cho thấy các phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV theo thời điểm đối với các bệnh nhân nhiễm vi rút huyết đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 43** Các phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV theo thời điểm đối với các bệnh nhân HSCT nhiễm vi rút huyết đã khởi đầu điều trị kháng CMV

Thời điểm	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV Test Không có sự phân giải của Đợt CMV	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
Ngày 14	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	0	0	0	NC
Ngày 14	Không có sự phân giải của Đợt CMV	0	14	14	100.0% (76.8%, 100.0%)
Ngày 14	Tổng cộng	0	14	14	-
Ngày 14	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	NC	100.0% (76.8%, 100.0%)	-	-
Ngày 14	Phần trăm tương đồng tổng thể (CI chính xác 95%)	100.0% (76.8%, 100.0%)	-	-	-
Ngày 21	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	1	0	1	100.0% (2.5%, 100.0%)
Ngày 21	Không có sự phân giải của Đợt CMV	0	12	12	100.0% (73.5%, 100.0%)
Ngày 21	Tổng cộng	1	12	13	-
Ngày 21	Tương đồng theo cột (CI chính xác 95%)	100.0% (2.5%, 100.0%)	100.0% (73.5%, 100.0%)	-	-
Ngày 21	Phần trăm tương đồng tổng thể <sup>1</sup> (CI chính xác 95%)	100.0% (75.3%, 100.0%)	-	-	-

Thời điểm	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	TaqMan® CMV Test Không có sự phân giải của Đợt CMV	Tổng cộng	Tương đồng theo hàng (CI chính xác 95%)
Ngày 28	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	2	0	2	100.0% (15.8%, 100.0%)
Ngày 28	Không có sự phân giải của Đợt CMV	0	7	7	100.0% (59.0%, 100.0%)
Ngày 28	Tổng cộng	2	7	9	-
Ngày 28	Tương đồng theo cột	100.0% (15.8%, 100.0%)	100.0% (59.0%, 100.0%)		-
Ngày 28	Tỷ lệ tương đồng tổng thể	100.0% (66.4%, 100.0%)	-	-	-
Ngày 49	Sự phân giải của Đợt CMV <sup>a</sup>	3	0	3	100.0% (29.2%, 100.0%)
Ngày 49	Không có sự phân giải của Đợt CMV	0	1	1	100.0% (2.5%, 100.0%)
Ngày 49	Tổng cộng	3	1	4	-
Ngày 49	Tương đồng theo cột	100.0% (29.2%, 100.0%)	100.0% (2.5%, 100.0%)	-	-
Ngày 49	Tỷ lệ tương đồng tổng thể	100.0% (39.8%, 100.0%)	-	-	-

Lưu ý: Chỉ những bệnh nhân với kết quả bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng tại Ngày 14, 21, 28 hoặc 49 sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV và với tình trạng phân giải sẵn sàng cho từng xét nghiệm tương ứng mới được đưa vào bảng này. Hai bệnh nhân có sự phân giải của từng đợt CMV trên cả hai xét nghiệm tại Ngày 28 và tình trạng phân giải của họ được chuyển tiếp sang Ngày 49. Không có bệnh nhân được đưa vào phân tích này cho thấy có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

<sup>a</sup> Sự phân giải của từng đợt CMV được xác định bằng 2 mẫu liên tiếp (tốt nhất là lấy mẫu cách nhau một tuần) đã được thử nghiệm ở mức dưới LLoQ của TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), thống nhất với những gì được khuyến nghị trong hướng dẫn hiện hành; ví dụ 2 mẫu “âm tính” liên tiếp đã được khuyến nghị làm điểm cuối tải lượng vi-rút để điều trị các đợt CMV cấp tính.

CMV = cytomegalovirus. NC = không thể tính toán.

Bảng 44 dưới đây cho thấy phần trăm tương đồng tổng thể từ phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test đối với các bệnh nhân nhiễm vi rút huyết tại Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28, và Ngày 49. Ước tính OPA là 100% đối với tất cả các thời điểm quan tâm Do đó đáp ứng được tiêu chí chấp nhận cho OPA.

**Bảng 44** Phần trăm tương đồng tổng thể từ phân tích sự phù hợp của sự phân giải từng đợt CMV đối với các bệnh nhân HSCT nhiễm vi rút huyết đã khởi đầu điều trị kháng CMV

Thời điểm	Tỷ lệ tương đồng tổng thể Không phân giải	Tỷ lệ tương đồng tổng thể Phân giải	Tỷ lệ tương đồng tổng thể	CI chính xác 95% Phần trăm tương đồng tổng thể
Ngày 14	100.0% (14/14)	NC	100.0% (14/14)	(76.8%, 100.0%)
Ngày 21	100.0% (12/12)	100.0% (1/1)	100.0% (13/13)	(75.3%, 100.0%)
Ngày 28	100.0% (7/7)	100.0% (2/2)	100.0% (9/9)	(66.4%, 100.0%)
Ngày 49	100.0% (1/1)	100.0% (3/3)	100.0% (4/4)	(39.8%, 100.0%)

Lưu ý: Hai bệnh nhân có sự phân giải của từng đợt CMV trên cả hai xét nghiệm tại Ngày 28 và tình trạng phân giải của họ được chuyển tiếp sang Ngày 49. Không có bệnh nhân được đưa vào phân tích này cho thấy có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Sự phân giải của từng đợt CMV được xác định bằng 2 mẫu liên tiếp (tốt nhất là lấy mẫu cách nhau một tuần) đã được thử nghiệm ở mức dưới LLoQ của TaqMan® CMV Test ( $1.37E+02$  IU/mL), thống nhất với những gì được khuyến nghị trong hướng dẫn hiện hành; ví dụ 2 mẫu “âm tính” liên tiếp đã được khuyến nghị làm điểm cuối tải lượng vi-rút để điều trị các đợt CMV cấp tính.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = Giới hạn định lượng dưới; NC = không thể tính toán.

## Sự tương đồng tổng thể các mức tải lượng vi rút

Bảng 45 dưới đây cho thấy sự tương đồng tổng thể của các kết quả tải lượng vi rút giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test cho tất cả 1367 mẫu được bắt cặp trong nghiên cứu sự phù hợp lâm sàng.

**Bảng 45** Sự tương đồng tổng thể giữa các kết quả tải lượng vi rút của cobas® CMV và TaqMan® CMV trong quần thể HSCT

Tất cả các mẫu bắt cặp cobas® CMV (log <sub>10</sub> IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) < 2.137	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 2.137 đến < 2.699	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 2.699 đến < 3.255	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) 3.255 đến < 3.899	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) ≥ 3.899	TaqMan® CMV Test (log <sub>10</sub> IU/mL) Tổng
Không phát hiện đích	918	23	0	0	1	1	943
< 2.137	154	138	9	0	0	0	301
2.137 đến < 2.699	0	13	24	5	0	0	42
2.699 đến < 3.255	1*	1	17	17	0	0	36
3.255 đến 3.899	0	0	0	8	16	1	25
> 3.899	0	0	0	0	10	10	20
Tổng cộng	1073	175	50	30	27	12	1367

Lưu ý: Tất cả các mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này.

Giới hạn Định lượng dưới (LLoQ) là 3.45E+01 IU/mL đối với cobas® CMV và 1.37E+02 IU/mL đối với TaqMan® CMV Test. Các kết quả được phân loại vào một trong số năm khoảng giá trị tải lượng vi rút dựa vào kết quả IU/mL của từng xét nghiệm tương ứng.

7 mẫu từ ba bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng được bao gồm trong bảng này.

\* Mẫu từ bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

$\log_{10}(1.37E+02) = 2.137$ ;  $\log_{10}(5.0E+02) = 2.699$ ;  $\log_{10}(1.8E+03) = 3.255$ ;  $\log_{10}(7.943E+03) = 3.899$ .

Bảng 46 dưới đây cho thấy tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút đối với tất cả các mẫu bắt cặp từ bệnh nhân HSCT sử dụng các ngưỡng khác nhau (Không phát hiện đích, 137 IU/mL, 500 IU/mL, và 1800 IU/mL).

**Bảng 46** Tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút đối với bệnh nhân HSCT sử dụng các ngưỡng khác nhau (tất cả mẫu bắt cặp)

<b>Ngưỡng</b>	<b>Phần trăm độ tương đồng &lt; Ngưỡng</b> CI chính xác 95% (n/N)	<b>Phần trăm độ tương đồng ≥ Ngưỡng</b> CI chính xác 95% (n/N)	<b>Phần trăm tương đồng tổng thể</b> CI chính xác 95% (n/N)
Không phát hiện đích	<b>85.6%</b> (83.3%, 87.6%) (918/1073)	<b>91.5%</b> (87.7%, 94.4%) (269/294)	<b>86.8%</b> (84.9%, 88.6%) (1187/1367)
1.37E+02 IU/mL (2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>98.8%</b> (98.0%, 99.3%) (1233/1248)	<b>90.8%</b> (84.1%, 95.3%) (108/119)	<b>98.1%</b> (97.2%, 98.8%) (1341/1367)
5.0E+02 IU/mL (2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>98.5%</b> (97.7%, 99.1%) (1279/1298)	<b>89.9%</b> (80.2%, 95.8%) (62/69)	<b>98.1%</b> (97.2%, 98.8%) (1341/1367)
1.8E+03 IU/mL (3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>99.4%</b> (98.8%, 99.7%) (1320/1328)	<b>94.9%</b> (82.7%, 99.4%) (37/39)	<b>99.3%</b> (98.7%, 99.6%) (1357/1367)

Lưu ý: Tất cả các mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này. LOD của xét nghiệm cobas® CMV là 3.45E+01 IU/mL. The LOD của TaqMan® CMV Test là 1.37E+02 IU/mL.

Khoảng tin cậy (CI) 95 % được tính toán bằng phương pháp chính xác giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL; LOD = giới hạn phát hiện

Bảng 47 dưới đây cho thấy sự tương đồng tổng thể của các kết quả của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test cho các mẫu lấy từ những bệnh nhân đã khởi đầu điều trị kháng CMV và lấy tại các thời điểm quan tâm được xác định trong đề cương sau khi đã khởi đầu điều trị kháng CMV.

**Bảng 47** Tương đồng tổng thể giữa kết quả tải lượng vi rút của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu tại các thời điểm quan tâm sau khi đã khởi đầu điều trị kháng CMV trong quần thể HSCT.

Tất cả các thời điểm cobas® CMV ( $\log_{10}$ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) Không phát hiện đích	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) < 2.137	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 2.137 đến < 2.699	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 2.699 đến < 3.255	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) 3.255 đến < 3.899	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) $\geq$ 3.899	TaqMan® CMV Test ( $\log_{10}$ IU/mL) Tổng
Không phát hiện đích	17	1	0	0	0	0	18
< 2.137	10	8	0	0	0	0	18
2.137 đến < 2.699	0	0	0	0	0	0	0
2.699 đến < 3.255	1*	0	2	2	0	0	5
3.255 đến 3.899	0	0	0	2	0	0	2
> 3.899	0	0	0	0	1	1	2
Tổng cộng	28	9	2	4	1	1	45

Lưu ý: Chỉ các mẫu bắt cặp có thể đánh giá được trong phân tích sự phù hợp lâm sàng tại các thời điểm (Ngày 14, Ngày 21, Ngày 28 hoặc Ngày 49) được đưa vào trong bảng này. Giới hạn Định lượng dưới (LLoQ) là  $3.45E+01$  IU/mL đối với cobas® CMV và  $1.37E+02$  IU/mL đối với TaqMan® CMV Test. Các kết quả được phân loại vào một trong số năm khoảng giá trị tải lượng vi rút dựa vào kết quả IU/mL của từng xét nghiệm tương ứng.

\* Mẫu từ bệnh nhân có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

$\log_{10}(1.37E+02) = 2.137$ ;  $\log_{10}(5.0E+02) = 2.699$ ;  $\log_{10}(1.8E+03) = 3.255$ ;  $\log_{10}(7.943E+03) = 3.899$ .

Bảng 48 dưới đây cho thấy tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút đối với các mẫu bắt cặp tại các thời điểm quan tâm sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV từ bệnh nhân HSCT sử dụng các ngưỡng khác nhau (Không phát hiện đích, 137 IU/mL, 500 IU/mL, và 1800 IU/mL).

**Bảng 48** Tóm tắt sự phù hợp của các kết quả tải lượng vi rút đối với bệnh nhân HSCT sử dụng các ngưỡng khác nhau (Mẫu tại các thời điểm quan tâm sau khi khởi đầu điều trị kháng CMV)

<b>Ngưỡng</b>	<b>Phần trăm độ tương đồng &lt; Ngưỡng</b> CI chính xác 95% (n/N)	<b>Phần trăm độ tương đồng ≥ Ngưỡng</b> CI chính xác 95% (n/N)	<b>Phần trăm tương đồng tổng thể</b> CI chính xác 95% (n/N)
Không phát hiện đích	<b>60.7%</b> (40.6%, 78.5%) (17/28)	<b>94.1%</b> (71.3%, 99.9%) (16/17)	<b>73.3%</b> (58.1%, 85.4%) (33/45)
1.37E+02 IU/mL (2.137 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>97.3%</b> (85.8%, 99.9%) (36/37)	<b>100.0%</b> (63.1%, 100.0%) (8/8)	<b>97.8%</b> (88.2%, 99.9%) (44/45)
5.0E+02 IU/mL (2.699 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>92.3%</b> (79.1%, 98.4%) (36/39)	<b>100.0%</b> (54.1%, 100.0%) (6/6)	<b>93.3%</b> (81.7%, 98.6%) (42/45)
1.8E+03 IU/mL (3.255 log <sub>10</sub> IU/mL)	<b>95.3%</b> (84.2%, 99.4%) (41/43)	<b>100.0%</b> (15.8%, 100.0%) (2/2)	<b>95.6%</b> (84.9%, 99.5%) (43/45)

Lưu ý: Tất cả các mẫu bắt cặp có thể đánh giá trong phân tích phù hợp lâm sàng được đưa vào bảng này. LOD của xét nghiệm cobas® CMV là 3.45E+01 IU/mL.

The LOD của TaqMan® CMV Test là 1.37E+02 IU/mL.

Khoảng tin cậy (CI) 95 % được tính toán bằng phương pháp chính xác giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

1 IU/mL = 1.1 bản sao/mL; LOD = giới hạn phát hiện

## So sánh phương pháp trong quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu

Một nghiên cứu so sánh phương pháp được thực hiện để đánh giá hiệu năng của **cobas**® CMV so với một xét nghiệm đo tải lượng vi rút CMV khác đã được FDA phê duyệt, là **TaqMan**® CMV Test cho quần thể bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Nghiên cứu đã sử dụng 204 cặp mẫu bao gồm 107 mẫu dương tính CMV từ thử nghiệm dự phòng CMV giai đoạn 2 được đề cập ở trên, bổ sung bởi 97 mẫu pha được tạo ra bằng cách thêm huyết tương âm tính từ những bệnh nhân HSCT với vi rút CMV nuôi cấy (chủng Merlin).

Bảng 49 trình bày thông số ước tính của đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) từ **cobas**® CMV và **TaqMan**® CMV Test theo loại mẫu.

**Bảng 49** Thông số ước tính của đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) giữa **cobas**® CMV và **TaqMan**® CMV Test trong quần thể HSCT theo loại mẫu

Loại mẫu	Số lượng mẫu bất cặp	Thông số	Thông số Ước tính	Sai số tiêu chuẩn	95% CI <sup>a</sup> 95% Bootstrap CI <sup>b</sup>	r
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	204	Tung độ góc	0.145 0,172*	0.041	(0.064, 0.227) (0.132, 0.219)	0.99
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	204	Hệ số góc	0.990 0,982*	0.009	(0.972, 1.008) (0.972, 0.990)	0.99
Mẫu lâm sàng	107	Tung độ góc	-0.146 -0.188*	0.106	(-0.356, 0.064) (-0.462, -0.008)	0.96
Mẫu lâm sàng	107	Hệ số góc	1.110 1.125*	0.034	(1.041, 1.178) (1.066, 1.217)	0.96
Mẫu pha	97	Tung độ góc	-0.097 N/A	0.063	(-0.223, 0.028) N/A	0.99
Mẫu pha	97	Hệ số góc	1.025 N/A	0.012	(1.000, 1.049) N/A	0.99

Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các cặp mẫu lâm sàng và mẫu pha với mỗi kết quả nằm trong khoảng  $1.37E+02$  đến  $9.1E+06$  IU/mL, là khoảng tuyến tính chung của hai xét nghiệm.

a Giả định tất cả các mẫu độc lập với nhau.

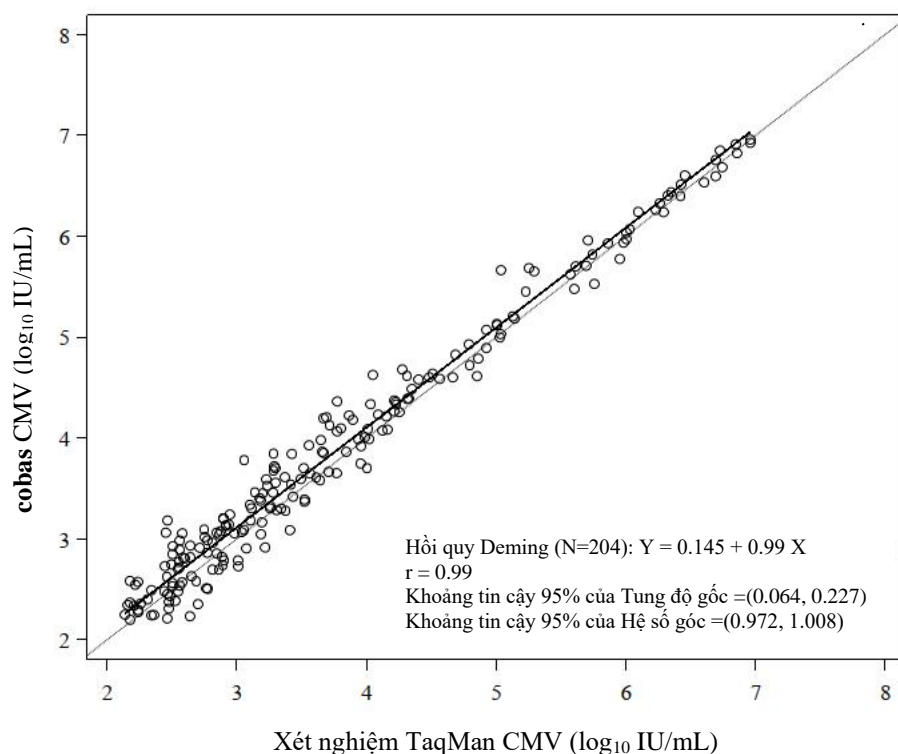
b Điều chỉnh tương quan giữa các mẫu từ cùng một bệnh nhân bằng phương pháp bootstrap với 500 lần lặp.

\* Biểu thị phân vị thứ 50 của phân phối bootstrap của các ước tính thông số.

CI = khoảng tin cậy; **cobas**® CMV = **cobas**® CMV dùng trên hệ thống **cobas**® 6800/8800 Systems; N/A = không áp dụng; R = hệ số tương quan.

Hình 12 dưới đây trình bày đồ thị đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu lâm sàng và mẫu pha kết hợp.

**Hình 12** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu lâm sàng và mẫu pha)

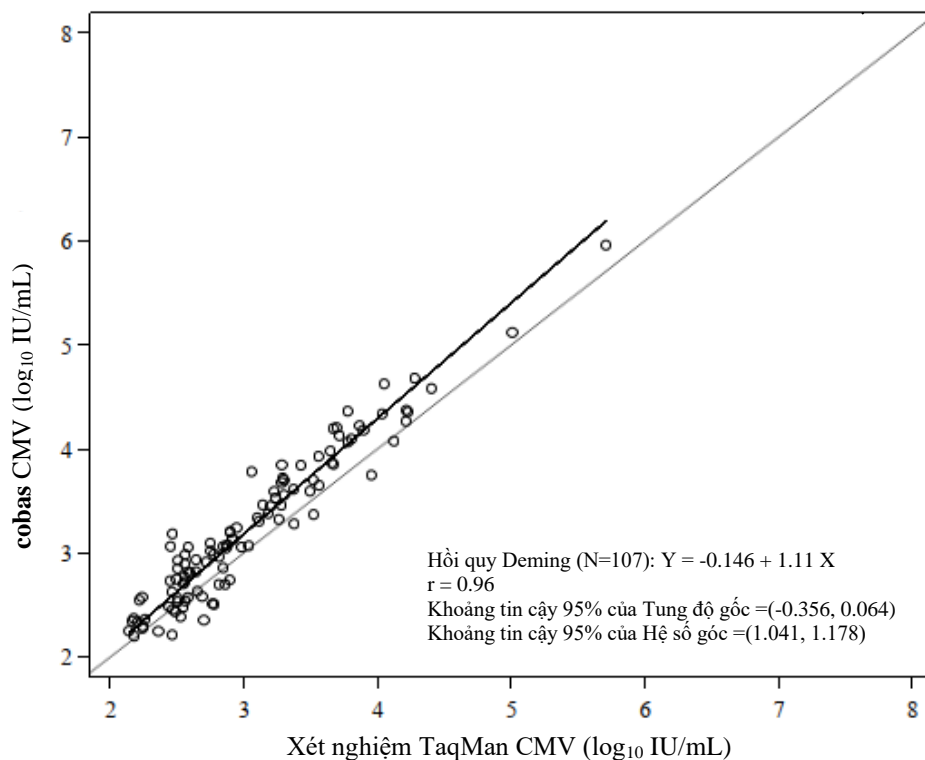


Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

CI = khoảng tin cậy;  $r$  = hệ số tương quan;

Hình 13 dưới đây trình bày đồ thị đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu lâm sàng.

**Hình 13** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu lâm sàng)

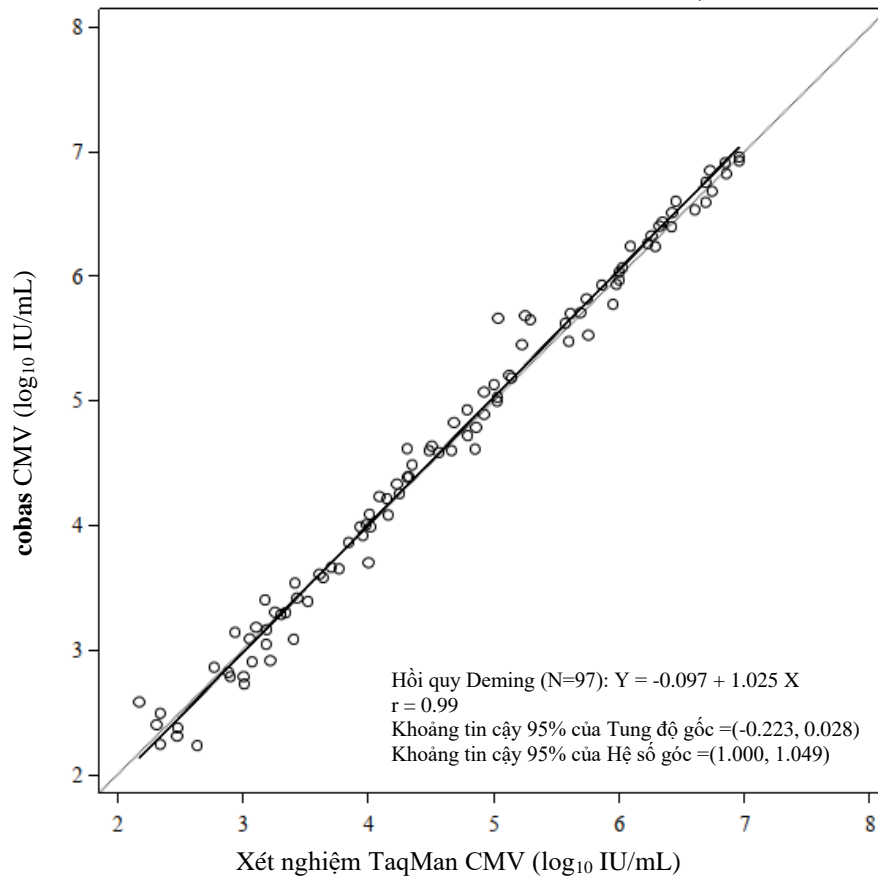


Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

CI = khoảng tin cậy; r = hệ số tương quan

Hình 14 dưới đây trình bày đồ thị đường hồi quy Deming của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu pha.

**Hình 14** Đồ thị hồi quy tuyến tính Deming của tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu pha)



CI = khoảng tin cậy; r = hệ số tương quan

**Độ sai lệch tại các mức vi rút đã chọn**

Bảng 50 dưới đây trình bày độ sai lệch giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test tại 5 mức tải lượng vi rút đã chọn từ 2.14 log<sub>10</sub> IU/mL đến 7.00 log<sub>10</sub> IU/mL với các giá trị tương đương không biến đổi có liên quan.

**Bảng 50** Độ sai lệch giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test (log<sub>10</sub> IU/mL) tại 5 mức tải lượng vi rút đã chọn trong quần thể HSCT (mẫu lâm sàng và mẫu pha)

Loại mẫu	Mức tải lượng vi rút (qua TaqMan® CMV Test)	Chênh lệch hệ thống giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	0.124 log <sub>10</sub> IU/ml (4.51E+01 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	0.118 log <sub>10</sub> IU/ml (1.56E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	0.112 log <sub>10</sub> IU/ml (5.32E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	0.105 log <sub>10</sub> IU/ml (2.74E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	0.075 log <sub>10</sub> IU/ml (1.89E+06 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	0.089 log <sub>10</sub> IU/ml (3.12E+01 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	0.151 log <sub>10</sub> IU/ml (2.08E+02 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	0.212 log <sub>10</sub> IU/ml (1.13E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	0.294 log <sub>10</sub> IU/ml (9.68E+03 IU/mL)
Mẫu lâm sàng	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	0.624 log <sub>10</sub> IU/ml (3.21E+07 IU/mL)
Mẫu pha	2.137 log <sub>10</sub> IU/ml (1.37E+02 IU/ml)	-0.044 log <sub>10</sub> IU/ml (-1.31E+01 IU/mL)
Mẫu pha	2.699 log <sub>10</sub> IU/ml (5.00E+02 IU/ml)	-0.030 log <sub>10</sub> IU/ml (-3.29E+01 IU/mL)
Mẫu pha	3.255 log <sub>10</sub> IU/ml (1.80E+03 IU/ml)	-0.016 log <sub>10</sub> IU/ml (-6.36E+01 IU/mL)
Mẫu pha	4.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+04 IU/ml)	0.003 log <sub>10</sub> IU/ml (6.93E+01 IU/mL)
Mẫu pha	7.000 log <sub>10</sub> IU/ml (1.00E+07 IU/ml)	0.078 log <sub>10</sub> IU/ml (1.97E+06 IU/mL)

### Chênh lệch bất cập trung bình

Bảng 51 dưới đây cho thấy sai lệch ước tính theo trung bình chênh lệch từng cặp về tải lượng vi rút quan sát được theo loại mẫu. Sai lệch hệ thống tổng thể được ước tính trung bình là 0.107 log<sub>10</sub> IU/mL trong toàn bộ khoảng tuyến tính chung cho các mẫu lâm sàng và mẫu pha kết hợp. Bảng này cũng cho thấy sai lệch ước tính được phân tầng theo các khoảng quyết định đại diện.

**Bảng 51** Trung bình chênh lệch từng cặp về tải lượng vi rút (log<sub>10</sub> IU/mL) giữa cobas® CMV và TaqMan® CMV Test tại khoảng quyết định đại diện (IU/mL) trong quần thể HSCT theo loại mẫu

Loại mẫu	Khoảng quyết định đại diện (IU/mL) <sup>a</sup>	N	Trung bình chênh lệch từng cặp (log <sub>10</sub> IU/mL)	SE cho Trung bình chênh lệch từng cặp (log <sub>10</sub> IU/mL)	95% CI (log <sub>10</sub> IU/mL)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	1.37E+02 to < 2.0E+03	98	0.126	0.023	(0.080, 0.171)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.0E+03 to < 2.0E+04	49	0.121	0.032	(0.058, 0.184)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	2.0E+04 to < 1.0E+05	16	0.061	0.033	(-0.009, 0.131)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	1.0E+05 to 9.1E+06	41	0.062	0.024	(0.013, 0.110)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Tổng thể	204	0.107	0.014	(0.078, 0.135)
Mẫu lâm sàng	1.37E+02 to < 2.0E+03	77	0.170	0.024	(0.122, 0.219)
Mẫu lâm sàng	2.0E+03 to < 2.0E+04	27	0.241	0.041	(0.157, 0.326)
Mẫu lâm sàng	2.0E+04 to < 1.0E+05	1	0.178	-	-
Mẫu lâm sàng	1.0E+05 to 9.1E+06	2	0.181	0.070	(-0.705, 1.068)
Mẫu lâm sàng	Tổng thể	107	0.188	0.021	(0.148, 0.229)
Mẫu pha	1.37E+02 to < 2.0E+03	21	-0.037	0.043	(-0.127, 0.053)
Mẫu pha	2.0E+03 to < 2.0E+04	22	-0.027	0.025	(-0.079, 0.025)
Mẫu pha	2.0E+04 to < 1.0E+05	15	0.053	0.034	(-0.020, 0.126)
Mẫu pha	1.0E+05 to 9.1E+06	39	0.056	0.025	(0.006, 0.106)
Mẫu pha	Tổng thể	97	0.017	0.016	(-0.015, 0.048)

Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các cặp mẫu lâm sàng và mẫu pha kết hợp với mỗi kết quả nằm trong khoảng 1.37E+02 đến 9.1E+06 IU/mL, là khoảng tuyến tính chung của hai xét nghiệm. Các kết quả theo cặp được phân loại thành các khoảng có giá trị y khoa dựa vào kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL).

CI = khoảng tin cậy; N = số lượng mẫu bất cập; SE = sai số tiêu chuẩn.

a Các khoảng chính xác đại diện tương đương (IU/mL) đối với 1.37E+02 đến < 2.0E+03 (IU/mL) = 2.137 đến < 3.301 (log<sub>10</sub>IU/mL), 2.0E+03 đến < 2.0E+04 (IU/mL) = 3.301 đến < 4.301 (log<sub>10</sub>IU/mL), 2.0E+04 đến < 1.0E+05 (IU/mL) = 4.301 đến < 5.000 (log<sub>10</sub>IU/mL) và ≥ 1.0E+05 (IU/mL) = ≥ 5.000 (log<sub>10</sub>IU/mL).

## Tổng chênh lệch cho phép

Bảng 52 dưới đây cho thấy phần trăm các kết quả trong các khoảng thấp, trung bình và cao của vùng Tổng chênh lệch cho phép theo loại mẫu.

**Bảng 52** Phần trăm các mẫu tại các khoảng thấp, trung bình và cao của vùng Tổng chênh lệch cho phép trong quần thể HSCT theo loại mẫu.

Loại mẫu	Phân loại Khoảng giá trị	Khoảng giá trị (IU/mL) <sup>a</sup>	Tỷ lệ phần trăm của Mẫu nằm trong Vùng ATD
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	98.9% (88/89)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	93.9% (31/33)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Cao	8.0E+03 đến 9.1E+06	98.8% (81/82)
Mẫu lâm sàng và mẫu pha	Tổng thể	-	98.0% (200/204)
Mẫu lâm sàng	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	98.5% (65/66)
Mẫu lâm sàng	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	91.3% (21/23)
Mẫu lâm sàng	Cao	8.0E+03 đến 9.1E+06	100.0% (18/18)
Mẫu lâm sàng	Tổng thể	-	97.2% (104/107)
Mẫu pha	Thấp	1.37E+02 to < 2.0E+03	100.0% (23/23)
Mẫu pha	Trung bình	2.0E+03 to < 8.0E+03	100.0% (10/10)
Mẫu pha	Cao	8.0E+03 đến 9.1E+06	98.4% (63/64)
Mẫu pha	Tổng thể	-	99.0% (96/97)

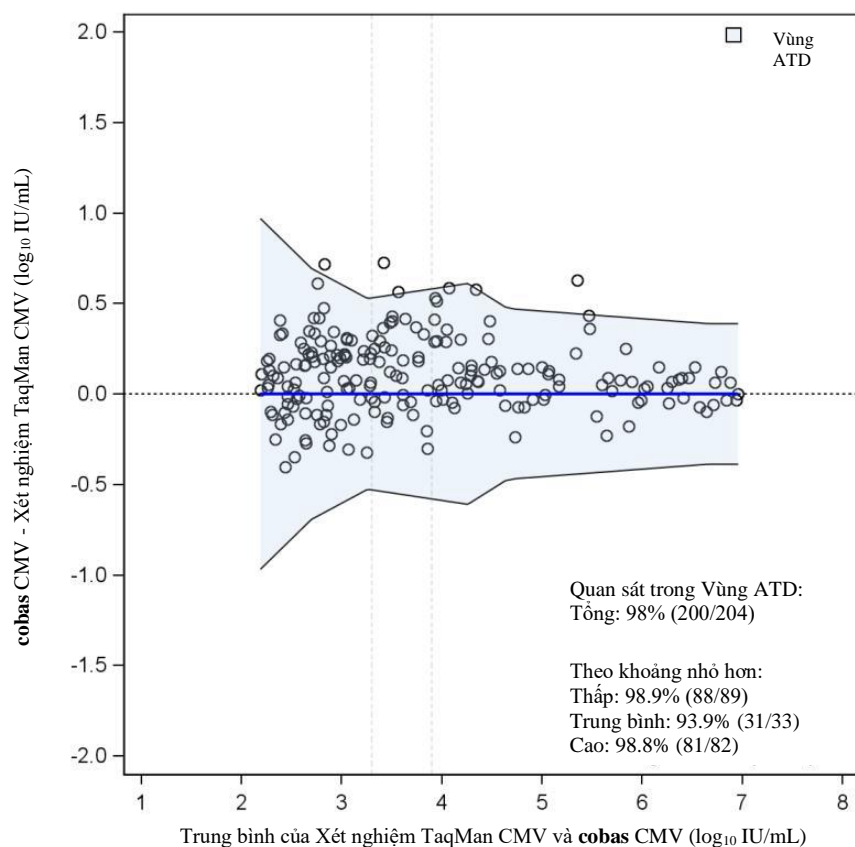
Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng. Bảng này chỉ bao gồm các mẫu bắt cặp với mỗi kết quả nằm trong khoảng 1.37E+02 đến 9.1E+06 IU/mL, là khoảng tuyến tính chung của hai xét nghiệm. Các kết quả theo cặp được phân loại thành các khoảng giá trị dựa vào kết quả của TaqMan® CMV Test (IU/mL).

ATD = tổng chênh lệch cho phép.

<sup>a</sup> Khoảng có giá trị y khoa tương đương (IU/mL) đối với 1.37E+02 đến < 2.0E+03, 2.0E+03 đến < 8.0E+03 và 8.0E+03 đến 9.1E+06 trong log<sub>10</sub> IU/mL lần lượt là 2.137 đến < 3.301, 3.301 đến < 3.903 và 3.903 đến 6.959.

Hình 15 dưới đây trình bày đồ thị Tổng chênh lệch cho phép của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu lâm sàng và mẫu pha kết hợp.

**Hình 15** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của chênh lệch tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu lâm sàng và mẫu pha)

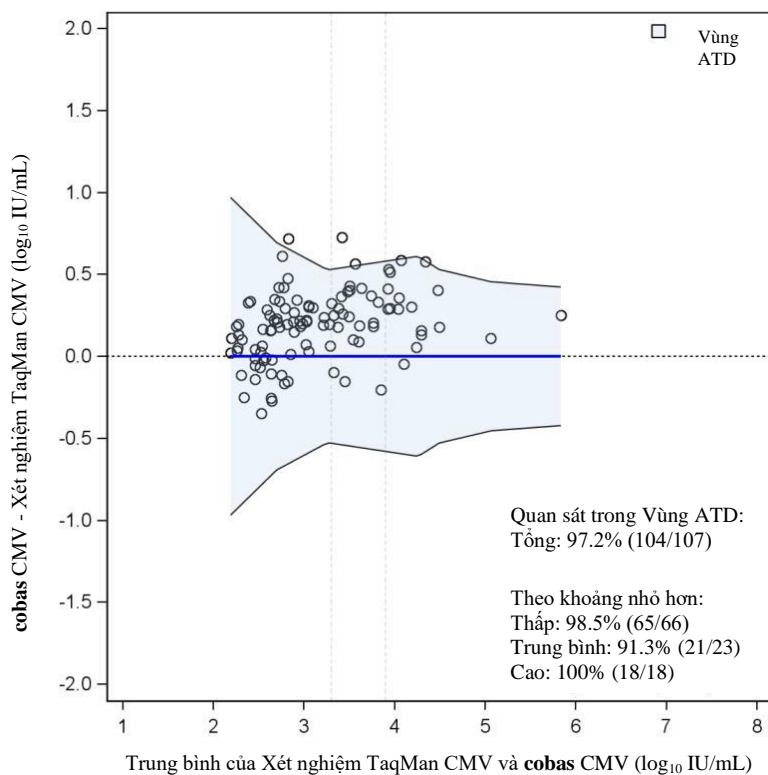


Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

Hình 16 dưới đây trình bày đồ thị Tổng chênh lệch cho phép của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu lâm sàng.

**Hình 16** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của chênh lệch tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu lâm sàng)

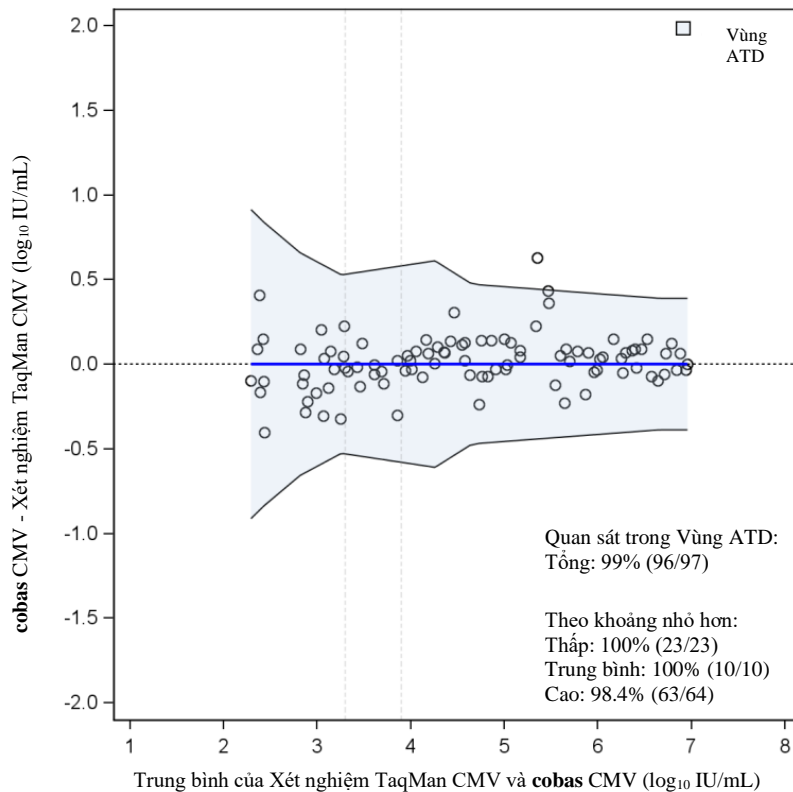


Lưu ý: 7 mẫu từ ba bệnh nhân được loại trừ khỏi các phân tích phương pháp so sánh do có sự sai khác trình tự gây ảnh hưởng.

ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

Hình 17 dưới đây trình bày đồ thị Tổng chênh lệch cho phép của các kết quả tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) của cobas® CMV và TaqMan® CMV Test từ các mẫu pha.

**Hình 17** Đồ thị Tổng chênh lệch cho phép (ATD) của chênh lệch tải lượng vi rút ( $\log_{10}$  IU/mL) trong quần thể HSCT (mẫu pha)



ATD = tổng chênh lệch cho phép. Obs. = quan sát.

### Tương đồng với các mẫu âm tính

30 mẫu CMV IgG âm tính từ các bệnh nhân HSCT được thử nghiệm trên mỗi xét nghiệm và các kết quả được trình bày trong Bảng 53 dưới đây.

**Bảng 53** Các kết quả của mẫu âm tính CMV IgG thử nghiệm với **cobas®** CMV và **TaqMan®** CMV Test

<b>cobas®</b> CMV	<b>TaqMan®</b> CMV Test Không phát hiện đích	<b>TaqMan®</b> CMV Test < 1.37E+02 IU/mL	<b>TaqMan®</b> CMV Test ≥ 1.37E+02 IU/mL	<b>Tổng cộng</b>
Không phát hiện đích	30	0	0	30
< 1.37E+02 IU/mL	0	0	0	0
≥ 1.37E+02 IU/mL	0	0	0	0
<b>Tổng cộng</b>	30	0	0	30

Lưu ý: Giới hạn Định lượng dưới là 34.5 IU/mL đối với **cobas®** CMV và 1.37E+02 IU/mL đối với **TaqMan®** CMV Test.

IgG = immunoglobulin G.

### Kết luận

**cobas®** CMV định lượng mức DNA CMV trong huyết tương chống đông bằng EDTA với độ tương đồng cao với xét nghiệm **TaqMan®** CMV Test đã được FDA phê duyệt. Kết quả của những nghiên cứu này chứng minh sự phù hợp lâm sàng của **cobas®** CMV với **TaqMan®** CMV Test khi được sử dụng để theo dõi trong điều trị ở bệnh nhân ghép tạng rắn và bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

### Sự tương quan giữa các hệ thống / So sánh giữa các hệ thống

Sự tương quan giữa các hệ thống **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 và **cobas®** 8800 được chứng minh qua các nghiên cứu hiệu năng. Các kết quả được trình bày trong Hướng dẫn sử dụng cung cấp thông tin hiệu năng tương quan cho tất cả các hệ thống.

## Thông tin bổ sung

### Tính năng chính của xét nghiệm







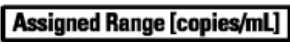




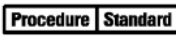

















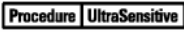


<b>Loại mẫu</b>	Huyết tương chống đông bằng EDTA
<b>Lượng mẫu tối thiểu cần thiết</b>	500 µL*
<b>Thể tích xử lý mẫu</b>	350 µL
<b>Độ nhạy phân tích</b>	34.5 IU/mL
<b>Khoảng tuyến tính</b>	34.5 IU/mL đến 1E+07 IU/mL
<b>Độ đặc hiệu</b>	100%
<b>Phát hiện kiểu gen</b>	CMV Glycoprotein B Genotype 1-4
<b>Phát hiện những mẫu CMV kháng thuốc</b>	Những mẫu CMV kháng Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir và Foscarnet





















\*Thể tích tồn dư 0.150 mL được xác định cho ống **cobas® omni** Secondary Tubes. Các ống khác tương thích với hệ thống **cobas®** 5800/6800/8800 (tham khảo Hướng dẫn vận hành và/hoặc Hướng dẫn sử dụng) có thể có thể tích tồn dư khác và yêu cầu thể tích tối thiểu nhiều hơn hoặc ít hơn.

## Ký hiệu

Các ký hiệu dưới đây được dùng trên nhãn sản phẩm chẩn đoán PCR của Roche.

**Bảng 54** Các ký hiệu được dùng trên nhãn sản phẩm chẩn đoán PCR của Roche

	Tuổi hoặc Ngày sinh		Thiết bị không dùng để xét nghiệm gần giường bệnh		Số IU QS cho mỗi phản ứng PCR, sử dụng số Đơn vị quốc tế (IU) QS cho mỗi phản ứng PCR trong tính toán kết quả.
	Phần mềm phụ		Thiết bị không dùng để tự xét nghiệm		Số serial
	Khoảng chỉ định (bản sao/mL)		Nhà phân phối (Lưu ý: Quốc gia / khu vực áp dụng có thể được chỉ định bên dưới ký hiệu)		Địa điểm
	Khoảng chỉ định (IU/mL)		Không sử dụng lại		Quy trình chuẩn
	Đại diện được ủy quyền tại Cộng đồng châu Âu		Nữ		Tiệt trùng bằng ethylene oxide
	Bảng dữ liệu mã vạch		Chỉ dùng trong đánh giá hiệu năng IVD		Bảo quản nơi tối
	Số lô		Mã thương phẩm toàn cầu		Giới hạn nhiệt độ
	Nguy cơ sinh học		Nhà nhập khẩu		Tập tin Thông số Xét nghiệm
	Số danh mục		Thiết bị y tế dùng trong chẩn đoán in vitro		Đặt đúng theo hướng này
	Dấu chứng nhận tuân thủ CE; thiết bị này tuân thủ các yêu cầu hiện hành về chứng nhận CE của trang thiết bị y tế chẩn đoán in vitro		Giới hạn dưới của Khoảng chỉ định		Quy trình siêu nhạy
			Nam		Mã định danh thiết bị duy nhất

	Ngày lấy mẫu		Nhà sản xuất		Giới hạn trên của Khoảng chỉ định
	Tham khảo hướng dẫn sử dụng		Vật liệu kiểm soát âm tính (Mẫu chứng âm)		Vạch điền nước tiểu
	Thành phần đủ cho <n> xét nghiệm		Không vô trùng		Chỉ có tại Mỹ: Luật Liên bang giới hạn thiết bị này chỉ được bán bởi hoặc dựa theo yêu cầu của bác sĩ.
	Thành phần hộp thuốc thử		Tên bệnh nhân		Sử dụng trước ngày
	Vật liệu kiểm soát (mẫu chứng)		Mã số bệnh nhân		
	Ngày sản xuất		Tách ra ở đây		
	Thiết bị sử dụng cho xét nghiệm gần giường bệnh		Vật liệu kiểm soát dương tính (Mẫu chứng dương) Số bản sao QS cho mỗi phản ứng PCR, sử dụng số bản sao QS cho mỗi phản ứng PCR trong tính toán kết quả.		
	Thiết bị dùng để tự xét nghiệm				

## Hỗ trợ kỹ thuật

Để được hỗ trợ kỹ thuật, vui lòng liên hệ với chi nhánh tại địa phương:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất

Bảng 55 Chủ sở hữu và cơ sở sản xuất

Sản xuất tại Mỹ



### Chủ sở hữu:

Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 Mỹ  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Sản xuất tại Mỹ

### Cơ sở sản xuất:

Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 Mỹ



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Đức

## Thương hiệu và bản quyền

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

## Bản quyền

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Tài liệu tham khảo

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](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.

## Sửa đổi tài liệu

Thông tin Xét duyệt Tài liệu	
Doc Rev. 3.0 09/2022	Cập nhật trang đầu và <b>Bảng 2 và Bảng 3</b> thêm P/N của bộ mẫu chứng. Cập nhật mục <b>Thương hiệu và Bản quyền</b> , bao gồm đường dẫn. Vui lòng liên hệ Đại diện Roche tại địa phương nếu bạn có bất cứ câu hỏi nào.
Doc Rev. 4.0 05/2023	Khôi phục thể tích mẫu tối thiểu về mức ban đầu trong phần <b>Hướng dẫn sử dụng và Tính năng chính của xét nghiệm</b> . Cập nhật tuyên bố cơ quan có thẩm quyền. Cập nhật thương hiệu <b>cobas®</b> . Chỉnh sửa nhỏ về cách diễn đạt. Vui lòng liên hệ Đại diện Roche tại địa phương nếu bạn có bất cứ câu hỏi nào.

Vui lòng xem tóm tắt về an toàn và báo cáo hiệu năng tại: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

*Lưu ý: Luôn sử dụng một đầu chấm (đầu chấm câu/đầu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.*

*Lưu ý: Trong tài liệu này, vật liệu kiểm soát được gọi là chứng/mẫu chứng.*