

cobas[®] CMV

Kvantitativ nukleinsyretest til brug på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

Til in vitro-diagnostik

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

Til brug på cobas[®] 5800 System

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Til brug på cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 eller

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 eller

P/N: 09051554190

Indholdsfortegnelse

Tilsigtet brug	5
Oversigt og forklaring af testen	5
Reagenser og materialer	8
cobas® CMV-reagenser og -kontroller	8
cobas omni-reagenser til prøveforberedelse	11
Krav til opbevaring og håndtering af reagenser	12
Krav til håndtering af reagenser for cobas® 5800 System	12
Krav til håndtering af reagenser for cobas® 6800/8800 Systems	13
Yderligere påkrævede materialer til cobas® 5800 System	13
Yderligere påkrævede materialer til cobas® 6800/8800 Systems	14
Påkrævede instrumenter og software	14
Krav til forholdsregler og håndtering	15
Advarsler og forholdsregler	15
Håndtering af reagenser	15
God laboratoriepraksis	16
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	16
Prøver	16
Brugsanvisning	18
Procedurebemærkninger	18
Kørsel af cobas® CMV på cobas® 5800 System	18
Kørsel af cobas® CMV på cobas® 6800/8800 Systems	19
Resultater	20
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 5800 System	20
Kontrolresultater på cobas® 5800 System	20
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 6800/8800 Systems	20
Fortolkning af resultater	21
Fortolkning af resultater på cobas® 5800 System	22
Fortolkning af resultater på cobas® 6800/8800 Systems	22
Begrænsninger ved procedurerne	22

Evaluering af ikke-klinisk performance 23

Vigtigste performance-egenskaber udført på cobas® 6800/8800 Systems	23
Detektionsgrænse (LoD).....	23
Lineært interval.....	24
Præcision – intra-laboratorium	25
Bekræftelse af genotype.....	25
Bekræftelse af lægemiddelresistente CMV-prøver.....	26
Specificitet.....	27
Analytisk specificitet.....	27
Analytisk specificitet – interfererende stoffer	28
Performance sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen	29
Systemfejlfrekvens	30
Krydskontaminering	30

Evaluering af klinisk performance udført på cobas® 6800/8800 Systems 31

Klinisk reproducerbarhed	31
Evaluering af klinisk performance: organtransplanteret (SOT) population	33
Klinisk overensstemmelse blandt organtransplanteret (SOT) population.....	34
Overensstemmelse ved baseline.....	34
Opklaringsanalyse pr. dag	36
Overordnet overensstemmelse blandt forskellige virusbelastningsniveauer.....	39
Metodesammenligning blandt den organtransplanterede (SOT) population.....	43
Bias ved valgte virusbelastningsniveauer.....	47
Gennemsnit for parret forskel.....	48
Tilladt forskel i alt (ATD – <i>Allowable Total Difference</i>)	49
Overensstemmelse med negative prøver	52
Evaluering af klinisk performance: population med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter	53
Klinisk overensstemmelse i HSCT-populationen.....	54
Metodesammenligning blandt populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede patienter.....	62
Konklusion	72
Systemækvivalens/systemsammenligning	72

Yderligere oplysninger.....	73
Vigtige testfunktioner	73
Symboler	74
Teknisk support.....	75
Producent og importør	75
Varemærker og patenter	75
Copyright.....	75
Referencer.....	76
Dokumentrevision	78

Tilsigtet brug

cobas® CMV er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikationstest til kvantificering af cytomegalovirus-DNA (CMV DNA) i humant EDTA-plasma.

cobas® CMV er beregnet som en hjælp til diagnosticering og behandling af CMV hos organtransplanterede patienter og i hæmatopoietisk stamcelletransplanterede patienter. Testen kan bruges i disse populationer til at vurdere behovet for at påbegynde antiviralbehandling. Hos patienter, der modtager anti-CMV-behandling, kan serielle DNA-målinger bruges til vurdering af virusresponsen på behandlingen.

Resultaterne fra **cobas® CMV** skal fortolkes på baggrund af alle relevante kliniske og laboratoriemæssige fund.

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

Human cytomegalovirus (CMV) et viralt patogen, der tilhører herpesvirusfamilien og som findes i samfund i hele verden.^{1,2} I immunkompetente værter er infektioner med CMV ofte uden symptomer men kan primært forekomme i form af en lytisk infektion som et akut mononukleose-lignende syndrom. Når man først er smittet, vil CMV normalt altid være til stede som en livslang latent infektion, der kan blive reaktiveret fra tid til anden. Mononukleære celler fra perifert blod af myeloid afstamning (men ikke lymfocytter) og endotelceller synes at udgøre de vigtigste CMV-infektionssteder.³ CMV forbliver i en latent tilstand i monocytter/makrofager i mennesker.² Latent inficerede personer kan som symptomfrie udskille virus i deres kropsvæsker (f.eks. urin eller spyt) og på den måde inficere andre. Immunkompromitterede personer, herunder nyfødte, transplanterede patienter og AIDS-patienter, har høj risiko for at udvikle alvorlige primære CMV-infektioner eller reaktivering af latent CMV, som kan føre til en høj morbiditets- og mortalitetsfrekvens.⁴ De alvorlige manifestationer af CMV-sygdommen omfatter retinitis, polyradikulopati, gastroenteritis, hepatitis, encephalitis, esophagitis, enterocolitis, pancreatitis, nefritis, afvisning af donororganer, lungebetændelse og viralt CMV-syndrom.⁵⁻⁷

Vores nuværende forståelse af de klinisk relevante tærskler for udvikling af CMV-sygdom kommer fra en række forskellige forsøg, der bruger forskellige teknologier, forsøgspopulationer og slutpunkter.⁸⁻¹³ Generelt set er højere virusbelastninger tættere associeret med risikoen for udvikling af CMV-sygdom. Forholdet mellem viræmi og sygdom er sigmoidt, dvs., at risikoen for CMV-sygdom stiger betydeligt, efter at CMV-virusbelastningen når en "kritisk tærskel". F.eks. ved brug af en laboratorieudviklet CMV DNA-fuldblodsanalyse til test af levertransplanterede patienter var den kritiske tærskel $\geq 5 \log_{10}$ kopier/ml af CMV DNA.¹¹ Hos patienter med HIV/AIDS er CMV DNA-niveauet korreleret med risikoen for CMV-sygdom og overordnet mortalitet.¹⁴⁻¹⁷

De nuværende laboratorieudviklede metoder til CMV DNA-kvantificering er dog begrænset af en mangel på standardiserede resultater, hvilket kan medføre en høj grad af variabilitet mellem laboratorier og mellem analyser.¹⁸ Valideringen af reproducerbarheden af CMV DNA-virusbelastningen er kritisk for at sikre konsistens mellem resultaterne ved behandlingen af patienter med CMV-sygdom. De aktuelle retningslinjer, der er baseret på præcisionen af PCR-test, peger på, at ændringerne i målingerne af den serielle virusbelastning skal være mindst 3-fold ($0,5 \log_{10}$) for at repræsentere de biologisk vigtige ændringer. Da variabiliteten er størst ved lave koncentrationer, skal ændringerne i virusbelastningen muligvis være mere end 5-fold ($0,7 \log_{10}$), når titerværdierne er nær analysens lave kvantificeringsgrænse, for at blive anset for at være signifikante.¹⁰

Selvom den tærskel stadig er til debat pga. variabilitet mellem analyserne, synes konceptet med den kritiske tærskel at være validt og er beskrevet i undersøgelser af den naturlige historik, der viser, at højere virusbelastningsværdier korrelerer med øget risiko for udvikling af CMV-sygdom.⁸⁻¹² En undersøgelse, der brugte COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR-testen, fastlagde en cutoff-værdi for forudsigelse af sygdom på mellem 2.000 og 5.000 kopier/ml hos CMV-seropositive levertransplanterede patienter.¹⁰

Begrundelse for NAT-test

Laboratoriemetoder til diagnosticering af dissemineret infektion og aktiv visceral sygdom på grund af human cytomegalovirus (CMV) omfatter isolering af virus ved dyrkning af leukocytter fra perifert blod (PBL), biopsihistologi, serologiske metoder, måling af pp65-antigenæmi og detektion af CMV DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR).¹⁹ Serologi er kun relevant til bestemmelse af, om en patient tidligere har været inficeret med CMV og har risiko for reaktivering. Dyrkningsmetoder har dårlig prædiktiv værdi, kræver mere end 48 timers svartid og har begrænset anvendelse på immun-kompromitterede patienter. pp65-antigenæmianalysen er arbejdskrævende og kræver, at blodet behandles inden for 6 timer fra udtagningen på grund af faldet i antigenæmi under opbevaring.²⁰ pp65-analysen er også vanskelig at udføre på neutropene patienter. Direkte detektion af CMV DNA med real-time PCR-metoder tilbyder potentielt et bredt dynamisk område, præcision og høj sensitivitet.

Forklaring af testen

cobas® CMV er en kvantitativ test, der kører på **cobas®** 5800 System, **cobas®** 6800 System og **cobas®** 8800 System. **cobas®** CMV giver mulighed for detektion og kvantificering af CMV DNA i EDTA-plasma fra inficerede patienter. Virusbelastningen kvantificeres mod en ikke-CMV DNA-kvantificeringsstandard (DNA-QS), som tilsættes i hver prøve under prøvebehandlingen. DNA-QS fungerer også som overvågning af hele prøveforberedelsen og PCR-amplifikationsprocessen. Derudover bruger testen tre eksterne kontroller: en høj titer-positiv, en lav titer-positiv og en negativ kontrol. De høje og lave positive eksterne kontroller fremstilles med fortynding af stammemateriale med en titer, der er baseret på CMV WHO International Standard. Hvert amplifikations-/detektionskitlot kalibreres baseret på CMV WHO International Standard.

Principper for proceduren

cobas® CMV er baseret på en fuldt automatiseret prøveforberedelse (ekstrahering af nukleinsyrer og oprensning) efterfulgt af PCR-amplifikation og detektion. **cobas®** 5800 System er udviklet som ét integreret instrument. **cobas®** 6800/8800 Systems består af prøveforsyningsmodulet, transfermodulet, processeringsmodulet og analysemodulet. Automatiseret dataadministration udføres ved hjælp af **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 System-softwaren, som tilknytter test-resultater til alle test som enten "Target Not Detected", CMV DNA påvist < LLoQ (nedre kvantificeringsgrænse), CMV DNA påvist > ULoQ (øvre kvantificeringsgrænse) eller en værdi i det lineære interval $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaterne kan gennemses direkte på skærmen, eksporteres eller udskrives i en rapport.

Nukleinsyrer fra patientprøver og tilsatte lambda-DNA-QS-molekyler ekstraheres samtidigt. De virale nukleinsyrer frigives derefter ved tilsætning af proteinase og lysisreagens i prøven. De frigivne nukleinsyrer binder sig til silicium-overfladen på de tilsatte magnetiske glaspartikler. Ubundne stoffer og urenheder, som f.eks. denaturerede proteiner, cellerester og potentielle PCR-hæmmere, fjernes efterfølgende med vaskereagenstrin, og de oprensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glaspartikler med elueringsbuffer ved forhøjet temperatur.

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyre fra prøven opnås ved brug af target-virusspecifikke forward og reverse primere, som vælges blandt de bedst konserverede områder af CMV DNA-polymerasegenet (UL54). Selektiv amplifikation af DNA-QS opnås ved brug af sekvensspecifikke forward og reverse primere, som vælges for ikke at have nogen homologi med CMV-genomet. Der anvendes et termostabilt DNA-polymerase-enzym til amplifikation. Target- og DNA-QS-sekvenserne amplificeres samtidigt ved hjælp af en universel PCR-amplifikationsprofil med foruddefinerede temperaturtrin og cyklusantal. Master mix'et indeholder deoxyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoxythymidin-trifosfat (dTTP), som inkorporeres i det nyligt syntetiserede DNA (amplikon).²¹⁻²³ Ethvert kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kørsler elimineres af AmpErase-enzymet, som er inkluderet i PCR-mixet, ved opvarmning under den første termiske cyklus. Nyligt dannet amplikon elimineres dog ikke, da AmpErase-enzymet inaktiveres, når det udsættes for temperaturer over 55 °C.

cobas® CMV master mix indeholder én detektionsprobe, der er specifik for CMV-targetsekvenser, og én specifik for DNA-QS. Proberne er mærket med target-specifikke fluorescerende rapportfarvestoffer, hvilket giver mulighed for samtidig detektion af CMV-target og DNA-QS i to forskellige targetkanaler.^{24, 25} Fluorescenssignalet i de intakte prober undertrykkes af quencherfarvestoffet. Under PCR-amplifikationstrinnet medfører hybridiseringen af proben til de specifikke enkeltstrengede DNA-templates en spaltning vha. 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten i DNA-polymerasen, hvilket resulterer i separation af rapport- og quencherfarvestofferne og derved generering af et fluorescenssignal. For hver PCR-cyklus genereres øgede mængder af kløvede prober, og det samlede signal fra rapportfarvestoffet forøges tilsvarende. Der opnås real-time detektion og diskrimination af PCR-produkter ved at måle fluorescensen i de frigivne rapportfarvestoffer for virustargets og DNA-QS.

Reagenser og materialer

cobas® CMV-reagenser og -kontroller

De medfølgende materialer til cobas® CMV findes i Tabel 1. Nødvendige men ikke medfølgende materialer findes i Tabel 2 til og med Tabel 4, Tabel 8 og Tabel 9.

Se afsnittet **Reagenser og materialer** og afsnittet **Krav til forholdsregler og håndtering** for at få oplysninger om farer ved produktet.

Tabel 1 cobas® CMV
(CMV)

Opbevares ved 2-8 °C.

Kassette med 192 test (P/N 09040897190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit 192 test
Proteinaseopløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinase, glycerol EUH210: Sikkerhedsdatablad kan på anmodning rekvireres. EUH208: Indeholder subtilisin. Kan udløse allergisk reaktion.	22,3 ml
DNA-kvantificerings-standard (DNA-QS)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-CMV DNA-konstruktion indeholdende ikke-CMV-primerbinding og et unikt probeområde (ikke-infektøs DNA), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % methyl-4 hydroxybenzoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
CMV Master Mix-reagens 2 (CMV MMX-R2)	Tricinbuffer, kaliumacetat, < 18 % dimethylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % upstream- og downstream-CMV-primere, < 0,01 % kvantificeringsstandard forward og reverse primere, < 0,01 % fluorescensmærkede oligonukleotide prober, der er specifikke for CMV og CMV-kvantificeringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

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

Opbevares ved 2-8 °C

Til brug på cobas® 5800 System (P/N 09040919190)

Til brug på cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07001037001 og P/N 09040919190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
CMV lav positiv kontrol (CMV L(+))C)	< 0,001 % syntetisk (plasmid) CMV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkapsle, normalt humant plasma, CMV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).
CMV høj positiv kontrol (CMV H(+))C)	< 0,001 % syntetisk (plasmid) CMV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkapsle, normalt humant plasma, CMV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof

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

Opbevares ved 2-8 °C

Til brug på cobas® 5800 System (P/N 09051554190)

Til brug på cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07002220190 og P/N 09051554190)

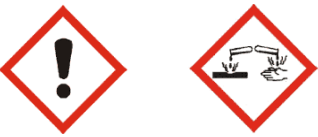
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
Negativ kontrol med normalt humant plasma (NHP-NC)	Normalt humant plasma, ikke-reaktivt med godkendte test til antistoffer mod HCV, antistoffer mod HIV-1/2, HBsAg, antistoffer mod HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA og HBV DNA kan ikke detekteres ved hjælp af PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	16 ml (16 × 1 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P272: Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/beholderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof

cobas omni-reagenser til prøveforberedelse

Tabel 4 cobas omni-reagenser til prøveforberedelse

Reagenser	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas omni MGP Reagent (MGP) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glaspartikler, tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 test	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997538190)	43 % (w/w) guanidinthiocyanat**, 5 % (w/v) polidocanol**, 2 % (w/v) dithiothreitol, natriumcitratdihydrat EUH032: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.	4 × 875 ml	 FARE H302 + H332: Farlig ved indtagelse eller indånding. H314: Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P304 + P340 + P310: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. Ring til en GIFTINFORMATION/læge. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutan-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Opbevares ved 15-30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farlig substans eller blanding.

Krav til opbevaring og håndtering af reagenser

Reagenser skal opbevares og håndteres som angivet i Tabel 5, Tabel 6 og Tabel 7.

Når reagenserne ikke er indsat på **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems**, skal de opbevares ved den temperatur, der er angivet i Tabel 5.

Tabel 5 Opbevaring af reagenser (når reagenset ikke er på systemet)

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

Krav til håndtering af reagenser for **cobas® 5800 System**

Reagenser, der er indsat på **cobas® 5800 System**, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. Systemet giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der vist i Tabel 6, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 6 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af **cobas® 5800 System**.

Tabel 6 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhævet af **cobas® 5800 System**

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet
cobas® CMV	Dato ikke overskredet	90 dage fra første brug	Maks. 40 kørsler	Maks. 36 dage**
cobas® CMV Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant*	Ikke relevant	Maks. 36 dage**
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant*	Ikke relevant	Maks. 36 dage**
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant

* Reagenser til engangsbrug.

** Tiden måles fra første gang, det pågældende reagens indsættes på **cobas® 5800 System**.

Krav til håndtering af reagenser for cobas® 6800/8800 Systems

Reagenser, der er indsat på cobas® 6800/8800 Systems, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. cobas® 6800/8800 Systems giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der er vist i Tabel 7, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 7 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af cobas® 6800/8800 Systems.

Tabel 7 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhæves af cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet (samlet tid på systemet uden for køleskab)
cobas® CMV	Dato ikke overskredet	90 dage fra første brug	Maks. 40 kørsler	Maks. 40 timer
cobas® CMV Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant*	Ikke relevant	Maks. 8 timer
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant*	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning**	Ikke relevant	Ikke relevant

* Reagens til engangsbrug

** Tiden måles fra første gang, det pågældende reagens indsættes på cobas® 6800/8800 Systems.

Yderligere påkrævede materialer til cobas® 5800 System

Tabel 8 Materialer og forbrugsartikler til brug på cobas® 5800 System

Materiale	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Pose til fast affald eller Pose til fast affald med indsats	07435967001 eller 08030073001

Yderligere påkrævede materialer til cobas® 6800/8800 Systems

Tabel 9 Materialer og forbrugsartikler til brug på cobas® 6800/8800 Systems

Materiale	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
Pose til fast affald og beholder til fast affald eller Pose til fast affald med indsats og kit med plastikbeholder	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001

Påkrævede instrumenter og software

cobas® 5800-softwaren og **cobas® CMV**-analysepakken til **cobas® 5800 System** skal installeres på **cobas® 5800**-instrumentet. Data Manager-softwaren og pc'en til **cobas® 5800 System** følger med systemet.

cobas® 6800/8800-softwaren og **cobas® CMV**-analysepakken skal være installeret på instrumentet eller instrumenterne. IG-serveren (Instrument Gateway-serveren) følger med systemet.

Tabel 10 Instrumenter

Udstyr	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flytbar systemopsætning)	05524245001 og 06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001 og 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001

Se brugerassistenten og/eller brugervejledningen til **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems** for at få yderligere oplysninger.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant for at få en detaljeret ordreliste til primære og sekundære prøverør, til prøveracks, racks til clottede spidser og rackbakker, der er godkendt på instrumenterne.

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratoriepraksis, for at analysen skal kunne fungere korrekt. På grund af testens høje sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

- Kun til *in vitro*-diagnostik brug.
- **cobas® CMV** er ikke blevet evalueret til brug som en screeningstest for tilstedeværelsen af CMV i blod eller blodprodukter.
- Alle patientprøver skal håndteres som smittefarligt materiale ved brug af gode laboratorieprocedurer som dem, der er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{26, 27} Denne procedure må kun udføres af medarbejdere, der er uddannet i brugen af **cobas® CMV** og **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Alt materiale, der stammer fra mennesker, skal betragtes som potentielt smittefarligt og skal håndteres med generelle sikkerhedsforanstaltninger. Hvis der spildes materiale, skal det berørte område straks desinficeres med en nyfremstillet 0,6 % opløsning af natriumhypoklorit i destilleret eller deioniseret vand (fortyndet blegemiddel 1:10), eller de relevante procedurer for laboratoriet følges.
- **cobas® CMV Control Kit** og **cobas® NHP Negative Control Kit** indeholder plasma, der stammer fra humant blod. Kildematerialet er blevet testet ved hjælp af PCR-metoder og påviste ingen forekomst af CMV DNA. Ingen kendte testmetoder kan helt udelukke, at produkter, der stammer fra humant blod, kan overføre smitstoffer.
- **Fuldblod eller andre prøver, der er opbevaret i primære rør, må ikke nedfryses.**
- Brug kun medfølgende eller specificerede forbrugsartikler for at sikre testens optimale performance.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- Følg de angivne procedurer og retningslinjer nøje, så testen udføres korrekt. Eventuelle afvigelser fra procedurerne og retningslinjerne kan påvirke den optimale performance for testen.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis krydskontaminering ikke kontrolleres tilstrækkeligt under håndtering og behandling af prøver.
- Informer den lokale kompetente myndighed om eventuelle alvorlige hændelser, der kan opstå ved brug af denne analyse.

Håndtering af reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i overensstemmelse med god laboratoriepraksis for at undgå krydskontaminering af prøver eller kontroller.
- Inspicer hver reagenskassette, diluent, lysisreagens og vaskereagens visuelt før brug for at sikre, at der ikke er tegn på utætheder. Materialet må ikke anvendes til test, hvis der er tegn på utætheder.
- **cobas omni** Lysis Reagent indeholder guanidinthiocyanat, der er et potentielt farligt kemikalie. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger.
- **cobas® CMV**-testkit, **cobas omni** MGP Reagent og **cobas omni** Specimen Diluent indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger. Hvis disse reagenser spildes, fortyndes med vand, før de tørres op.

- **cobas omni** Lysis Reagent, som indeholder guanidinthiocyanat, må ikke komme i kontakt med natriumhypoklorit (blegemiddel). Denne blanding kan danne en meget giftig gas.
- Alt materiale, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i de angivne arbejdsområder.
- Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og øjenbeskyttelse ved håndtering af prøver og reagenser. Handskerne skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas**® CMV-kit og **cobas omni**-reagenser for at forhindre kontaminering. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller.
- Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser og efter aftagning af handskerne.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med blegemiddel fortyndet med deioniseret eller destilleret vand til en 0,6 % opløsning af natriumhypoklorit (fortyndet blegemiddel 1:10). Opløsningen skal være nyfremstillet. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.
- Hvis der spildes materiale på **cobas**® 5800/6800/8800-instrumentet, skal anvisningerne i brugervejledningen og/eller brugerassistancen til **cobas**® 5800 eller **cobas**® 6800/8800 Systems følges for korrekt rengøring og dekontaminering af instrumentoverfladerne.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

Bemærk! Alle prøver og kontroller skal håndteres som potentielt smittefarlige.

Opbevar alle prøver ved de angivne temperaturer.

Prøvernes stabilitet påvirkes af forhøjede temperaturer.

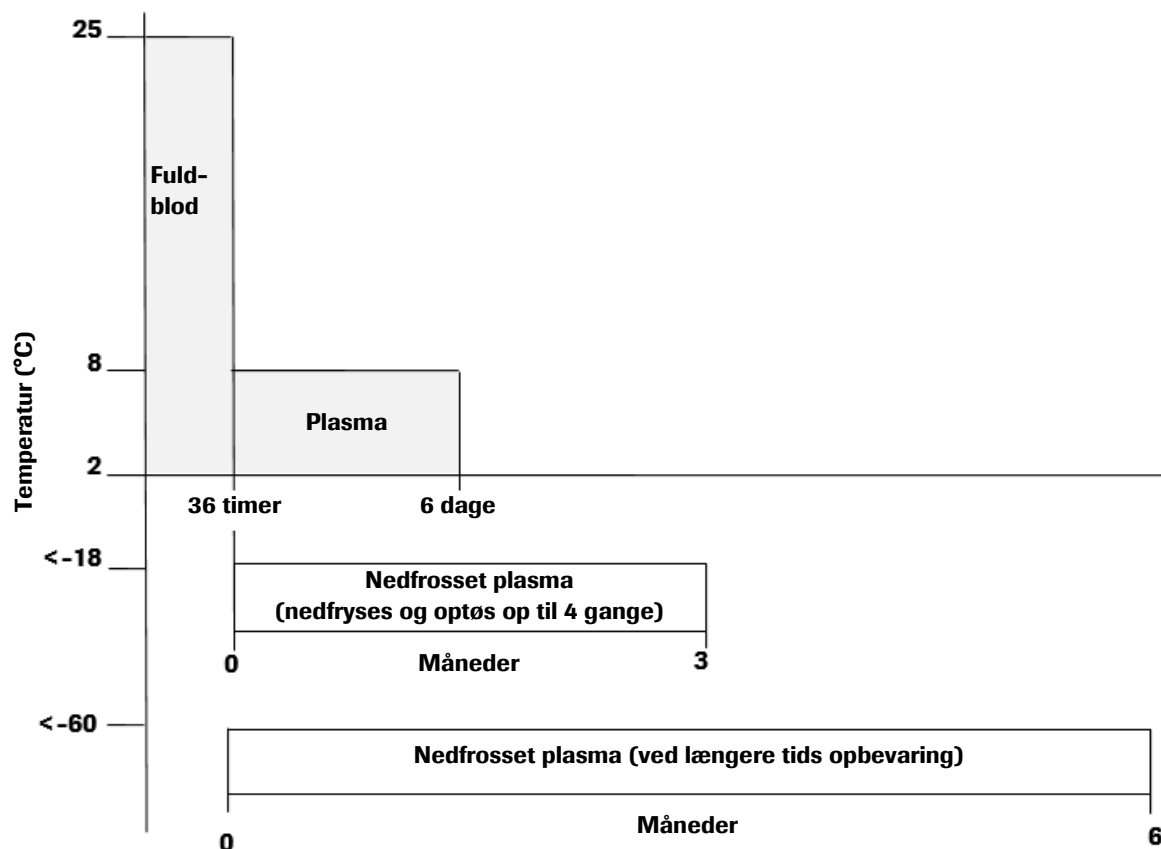
Hvis der benyttes frosne prøver i sekundære rør, skal prøverne placeres ved stuetemperatur (15-30 °C), indtil de er fuldstændigt optøede, og derefter blandes kort (f.eks. på en vortex-mixer i 3-5 sekunder) og centrifugeres for at samle hele prøvevolumen i bunden af røret.

Prøver

- Fuldblod skal indsamles i BD Vacutainer® PPT™-rør (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticerings-testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel. Følg instruktionerne fra producenten af blodprøvetagningsrøret. Se Figur 1.
- Fuldblod, der er indsamlet i BD Vacutainer® PPT™ (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticerings-testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel, kan opbevares og/eller transporteres i op til 36 timer ved 2-25 °C før forberedelse af plasma. Der skal foretages centrifugering i henhold til producentens anvisninger.
- Plasmaprøver, der er separeret fra fuldblod inden for 24 timer efter prøvetagning, kan evt. opbevares og/eller transporteres i op til 6 dage ved 2-8 °C eller op til 12 uger ved -20 °C ± 2 °C. Ved længere tids opbevaring i op til 6 måneder anbefales temperaturer på -75 °C ± 15 °C.
- Plasmaprøver kan holde op til fire nedfrysninger/optøninger, når de nedfryses til ≤ -18 °C.

- Hvis prøverne skal sendes, skal de pakkes og mærkes i overensstemmelse med de gældende nationale og/eller internationale bestemmelser for transport af prøver og ætiologiske stoffer.

Figur 1 Prøveopbevaringsforhold



Bemærk! Fuldblod, der er indsamlet i BD Vacutainer® PPT™ (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticeringstestmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel, kan også opbevares og/eller transporteres i op til 36 timer ved 2-25 °C før forberedelse af plasma, men separeret plasma kan derefter ikke opbevares længere og skal analyseres direkte.

Brugsanvisning

Procedurebemærkninger

- Brug ikke **cobas®** CMV-testreagenser, **cobas®** CMV Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit eller **cobas omni**-reagenser efter deres udløbsdato.
- Genanvend ikke forbrugsartikler. De er kun beregnet til engangsbrug.
- Se brugerassistancen og/eller brugervejledningerne til **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 Systems for at få oplysninger om korrekt vedligeholdelse af instrumenter.

Kørsel af cobas® CMV på cobas® 5800 System

cobas® CMV kan køres med en minimumsprøvevolumen på 525 µl, hvoraf 350 µl processeres ved hjælp af sekundære **cobas omni**-rør. Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugervejledningen og/eller brugerassistancen til **cobas®** 5800 System. Figur 2 nedenfor opsummerer proceduren.

Figur 2 **cobas®** CMV-testproceduren på **cobas®** 5800 System

1	Log på systemet
2	Indsættelse af prøver i systemet • Indsæt prøveracks i systemet • Systemet forberedes automatisk • Bestil test
3	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet • Indsæt de(n) testspecifikke reagenskassette(r) • Indsæt miniracks til kontroller • Indsæt processeringsspidser • Indsæt elueringsspidser • Indsæt processeringsplader • Indsæt plader til flydende affald • Indsæt amplifikationsplader • Indsæt MGP-kassette • Genopfyld prøvediluent • Genopfyld lysisreagens • Genopfyld vaskereagens
4	Start kørslen ved at vælge knappen til "Start processing" (Start processering) i brugerinterfacet. Alle efterfølgende kørsler starter automatisk, hvis de ikke udsættes manuelt
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder den påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet • Udtag tomme miniracks til kontroller • Udtag tom(me) testspecifik(ke) reagenskassette(r) • Tøm plastikbeholder med amplifikationsplader • Tøm flydende affald • Tøm fast affald

Kørsel af cobas® CMV på cobas® 6800/8800 Systems

cobas® CMV kan køres med en minimumsprøvevolumen på 525 µl, hvoraf 350 µl processeres ved hjælp af sekundære cobas omni-rør. Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugervejledningen og/eller brugerassistancen til cobas® 6800/8800. Figur 3 nedenfor opsummerer proceduren.

Figur 3 cobas® CMV-testproceduren på cobas® 6800/8800 Systems

1	Log på systemet Tryk på Start for at forberede systemet Bestil test
2	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet • Indsæt den testspecifikke reagenskassette • Indsæt kontrolkassetter • Indsæt pipettespidser • Indsæt processeringsplader • Indsæt MGP-reagens • Indsæt amplifikationsplader • Genopfyld prøvediluent • Genopfyld lysisreagens • Genopfyld vaskereagens
3	Indsættelse af prøver i systemet • Indsæt prøveracks og racks til clottede spidser i prøveforsyningsmodulet • Bekræft, at prøverne er blevet accepteret i transfermodulet
4	Start kørslen ved at vælge knappen til manuel start (Start manually) i brugerinterfacet, eller få den til at starte automatisk efter 120 minutter, eller hvis batchen er fuld
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder den påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet • Udtag tomme kontrolkassetter • Tøm plastikbeholder med amplifikationsplader • Tøm flydende affald • Tøm fast affald

Resultater

cobas® 5800 System og **cobas® 6800/8800 Systems** beregner automatisk CMV DNA-koncentrationen for prøverne og kontrollerne. CMV DNA-koncentration er udtrykt i internationale enheder pr. milliliter (IE/ml).

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 5800 System

- En negativ kontrol [(-) C] og to positive kontroller, en lav positiv kontrol [CMV L(+)C] og en høj positiv kontrol [CMV H(+)C] processeres mindst hver 72. time og med hvert nye kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlægges til at udføres oftere på baggrund af laboratorieprocedurer og/eller lokale bestemmelser.
- I **cobas® 5800**-softwaren og/eller -rapporten kontrolleres for markeringer og deres tilhørende resultater for at sikre validiteten af resultaterne.

Resultater erklæres automatisk invalide af **cobas® 5800**-softwaren på baggrund af fejl i negative eller positive kontroller.

Bemærk! **cobas® 5800 System** leveres med standardindstillingen til kørsel af et sæt kontroller (positive og negative) med hver kørsel men kan konfigureres til at udføres med længere intervaller op til hver 72. time på baggrund af laboratorieprocedurer og/eller lokale bestemmelser. Kontakt en servicetekniker fra Roche og/eller Roches tekniske kundesupport for at få flere oplysninger.

Kontrolresultater på cobas® 5800 System

Resultaterne af kontrollerne vises i **cobas® 5800**-softwaren i appen "Controls" (Kontroller).

- Kontroller er markeret med "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis alle targets for kontrollen rapporteres som værende valide. Kontroller er markeret med "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis alle targets eller ét target for kontrollen rapporteres som værende invalid(t/e).
- Kontroller, der er markeret med "Invalid", viser en markering i kolonnen "Flags" (Markeringer). Der er flere oplysninger om, hvorfor kontrollen rapporteres som invalid, herunder oplysninger om markeringer, i detaljevisningen.
- Hvis en af de positive kontroller er invalid, skal testen af alle positive kontroller og alle tilhørende prøver gentages. Hvis den negative kontrol er invalid, skal testen af alle kontroller og alle tilhørende prøver gentages.

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 6800/8800 Systems

- Én negativ kontrol [(-) C] og to positive kontroller, en lav positiv kontrol [CMV L(+)C] og en høj positiv kontrol [CMV H(+)C] processeres med hver batch.
- I **cobas® 6800/8800**-softwaren og/eller -rapporten kontrolleres for markeringer og deres tilhørende resultater for at sikre, at batchen er valid.
- Batchen er valid, hvis der ikke vises nogen markeringer for de tre kontroller, der inkluderer én negativ kontrol og to positive kontroller: CMV L(+)C, CMV H(+)C. Det negative kontrolresultat vises som (-) C, og de lave og høje positive kontroller vises som CMV L(+)C og CMV H(+)C.

Resultater erklæres automatisk invalide af **cobas® 6800/8800**-softwaren på baggrund af fejl i negative og positive kontrol.

Kontrolmarkeringer på cobas® 6800/8800 Systems

Tabel 11 Kontrolmarkeringer for negative og positive kontroller

Negativ kontrol	Markering	Resultat	Fortolkning
(-) C	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalidt	Et invalidt resultat eller det beregnede titerresultat for den negative kontrol er ikke negativt.
Positiv kontrol	Markering	Resultat	Fortolkning
CMV L (+) C	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalidt	Et invalidt resultat, eller det beregnede titerresultat for den lave positive kontrol er ikke inden for det tildelte interval.
CMV H (+) C	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalidt	Et invalidt resultat, eller det beregnede titerresultat for den høje positive kontrol er ikke inden for det tildelte interval.

For invalide batches skal man gentage testen af hele batchen, herunder prøver og kontroller.

Fortolkning af resultater

For en valid batch skal hver enkelt prøve kontrolleres for markeringer i cobas® 5800 og cobas® 6800/8800 Systems-softwaren og/eller -rapporterne. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- En valid batch kan indeholde både valide og invalide prøveresultater.

Tabel 12 Target-resultater til individuel target-resultatfortolkning

Resultater	Fortolkning
Target Not Detected	CMV DNA ikke detekteret. Rapportér resultater som "CMV ikke påvist".
< Titer Min	Den beregnede titer er under den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) for analysen. Rapportér resultater som "CMV påvist, under (titer min.)". Titer min. = 34,5 IE/ml
Titer	Det beregnede titerresultat er inden for det lineære område af analysen – større end eller lig med titer min. og mindre end eller lig med titer maks. Rapportér resultater som "(Titer) i CMV påvist".
> Titer Max ^a	Den beregnede titer er over den øvre kvantificeringsgrænse (ULoQ) for analysen. Rapportér resultater som "CMV påvist, større end (titer maks.)". Titer maks. = 1,0E+07 IE/ml

^a Prøveresultat "> Titer Max" henviser til CMV-positive prøver, der er påvist med titre over den øvre grænse for kvantificering (ULoQ). Hvis der ønskes et kvantitativt resultat, skal den oprindelige prøve fortyndes med CMV-negativt humant EDTA-plasma, og testen gentages. Multiplicér det rapporterede resultat med fortyndingsfaktoren.

Fortolkning af resultater på cobas® 5800 System

Resultaterne af prøverne vises i **cobas® 5800**-softwaren i appen "Results".

For en valid kontrolbatch skal hver enkelt prøve kontrolleres for markeringer i **cobas® 5800**-softwaren og/eller -rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- Prøver, der er tilknyttet en valid kontrolbatch, vises som "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som valide. Prøver, der er tilknyttet en mislykket kontrolbatch, vises som "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som invalide.
- Hvis de tilhørende prøver for et prøveresultat er invalide, bliver følgende specifikke markering føjet til prøveresultatet:
 - Q05D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid positiv kontrol
 - Q06D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid negativ kontrol
- Værdierne i kolonnen "Results" (Resultater) for individuelt target-resultat af prøven skal fortolkes som vist i Tabel 12 ovenfor.
- Hvis en eller flere prøve-targets er markeret med "Invalid", viser **cobas® 5800**-softwaren en markering i kolonnen "Flags". Der er flere oplysninger om, hvorfor prøve-target(s) rapporteres som invalid(e), herunder oplysninger om markeringer, i detaljevisningen.

Fortolkning af resultater på cobas® 6800/8800 Systems

For valide batches skal hver enkelt prøve kontrolleres for markeringer i **cobas® 6800/8800 Systems**-softwaren og/eller -rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- Prøver markeres med "Yes" (Ja) i kolonnen "Valid", hvis alle rekvirerede target-resultater blev rapporteret som valide resultater.
Prøver, der er markeret med "No" (Nej) i kolonnen "Valid", kan kræve yderligere fortolkning og handling.
- Værdierne for et individuelt target-resultat af prøven skal fortolkes som vist i Tabel 12 ovenfor.

Begrænsninger ved procedureerne

- **cobas® CMV** er kun evalueret til brug sammen med **cobas® CMV Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** og **cobas omni Wash Reagent** til brug på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer til prøvetagning, -opbevaring og -behandling.
- Denne test er kun valideret til brug med EDTA-plasma. Test af andre prøvetyper med **cobas® CMV** kan medføre unøjagtige resultater. Målinger af plasmavirusbelastningen er ikke direkte sammenlignelige med dem fra andre prøvetyper.
- Kvantificeringen af CMV DNA kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer (dvs. alder, forekomst af symptomer) og/eller infektionsstadiet.
- Mutationer i de bedst konserverede områder i CMV DNA-polymerasegenet (UL54), som er dækket af **cobas® CMV**, kan påvirke primere og/eller probebindingsresultater, hvilket medfører underkvantificering af eller manglende evne til at detektere virussen. **cobas® CMV** afhjælper denne risiko via brugen af redundante amplifikations-primere.

- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Brugerne bør følge de aktuelle politikker/procedurer.
- **cobas® CMV**-testen er ikke beregnet til brug ved screening af blod eller blodprodukter for tilstedeværelsen af CMV og er ikke valideret som diagnostisk test til konfirmering af forekomsten af CMV-infektion.

Evaluering af ikke-klinisk performance

Vigtigste performance-egenskaber udført på cobas® 6800/8800 Systems

Detektionsgrænse (LoD)

WHO International Standard

Detektionsgrænsen for **cobas® CMV** blev bestemt ved at analysere serielle fortyndinger af 1st WHO International Standard for Human Cytomegalovirus DNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays (1st HCMV WHO International Standard) fra NIBSC på CMV-negativt humant EDTA-plasma. Paneler med otte koncentrationsniveauer samt en blindprøve blev testet ved hjælp af tre lot af **cobas® CMV**-testreagenser, flere kørsler, dage, brugere og instrumenter.

Resultaterne for EDTA-plasma vises i Tabel 13. Undersøgelsen påviste, at **cobas® CMV** detekterede CMV DNA ved en koncentration på 23 IE/ml eller større med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 13 Detektionsgrænse i EDTA-plasma

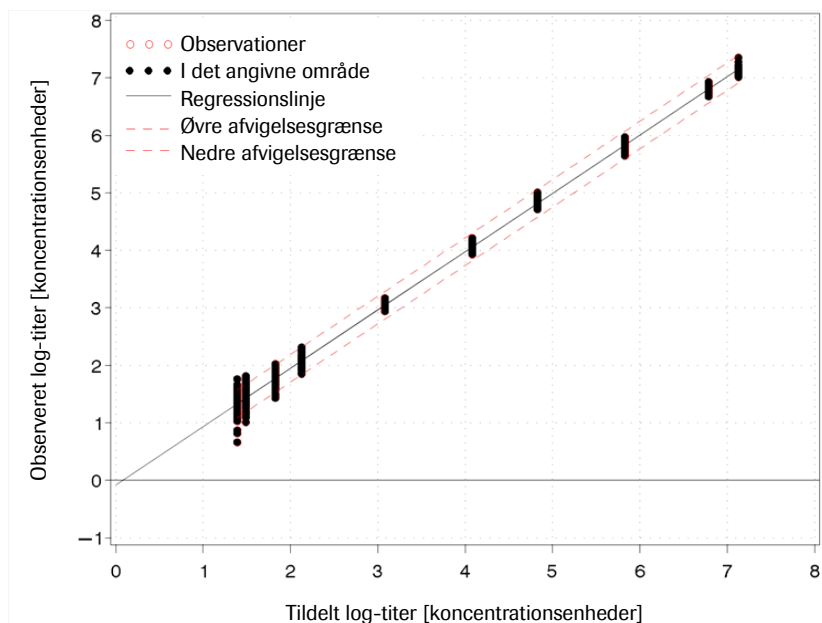
Koncentration i inputtiter (CMV DNA IE/ml)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD via PROBIT ved 95 % hit rate	20,6 IE/ml 95 % konfidensinterval: 17,9-24,3 IE/ml		

Lineært interval

Lineariteten for cobas® CMV blev evalueret ved hjælp af en fortyndingsserie bestående af 10 panelmedlemmer med CMV-genotype gB-1-DNA-koncentrationer, som spænder over analysens lineære område ($2,45\text{E}+01$ IE/ml til $1,34\text{E}+07$ IE/ml). Hvert panelmedlem blev testet i 48 bestemmelser med tre lot af cobas® CMV-testreagenser, og resultaterne af undersøgelsen er vist i Figur 4.

cobas® CMV blev påvist at være lineær fra $2,45\text{E}+01$ IE/ml til $1,34\text{E}+07$ IE/ml.

Figur 4 Bestemmelse af lineært område i EDTA-plasma



Præcision – intra-laboratorium

Præcisionen af **cobas**® CMV blev bestemt ved analyse af serielle fortyndinger af dyrket virus med høj titer (Merlin, gB-1-genotype) i CMV-negativt EDTA-plasma. Ti fortyndingsniveauer blev testet i 48 bestemmelser for hvert niveau med tre lot af **cobas**® CMV-testreagenser ved hjælp af tre instrumenter og tre brugere over 12 dage. Hver af prøverne blev kørt igennem hele **cobas**® CMV-proceduren på et fuldautomatisk **cobas**® 6800/8800 Systems. Den angivne præcision repræsenterer derfor alle aspekter af testproceduren. Resultaterne vises i Tabel 14.

cobas® CMV viste høj præcision for tre lot med reagenser, der blev testet på tværs af et koncentrationsområde på 2,45E+01 IE/ml til 1,34+07 IE/ml.

Tabel 14 Præcision i laboratoriet mht. **cobas**® CMV

Nominel koncentration (IE/ml)	Tildelt koncentration (IE/ml)	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
		SD	SD	SD	Poolet SD
2,00E+07	1,34E+07	0,03	0,06	0,02	0,04
9,11E+06	6,11E+06	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	6,71E+05	0,05	0,03	0,06	0,05
1,00E+05	6,71E+04	0,06	0,05	0,03	0,05
1,80E+04	1,21E+04	0,06	0,04	0,05	0,05
1,80E+03	1,21E+03	0,04	0,03	0,04	0,04
2,00E+02	1,34E+02	0,13	0,10	0,11	0,12
1,00E+02	6,71E+01	0,14	0,11	0,09	0,12
4,60E+01	3,09E+01	0,20	0,23	0,17	0,20
3,65E+01	2,45E+01	0,22	0,20	0,23	0,22

Bekræftelse af genotype

Performance for **cobas**® CMV på CMV glykoprotein B-genotyper blev evalueret ved hjælp af:

- Bekræftelse af detektionsgrænsen for glykoprotein B-genotyperne 2 til og med 4
- Bekræftelse af linearitetsområdet for genotyperne 2 til og med 4

Bekræftelse af detektionsgrænsen for glykoprotein B-genotyperne gB-2, gB-3 og gB-4

CMV-cellekultursupernatanter for tre forskellige glykoprotein B-genotyper (gB-2, gB-3 og gB-4) blev fortyndet til tre forskellige koncentrationsniveauer i CMV-negativt EDTA-plasma. Hit rate-bestemmelsen blev udført med 63 bestemmelser for hvert niveau. Testen blev foretaget med tre lot af **cobas**® CMV-reagenser. Resultaterne vises i Tabel 15. Disse resultater bekræfter, at **cobas**® CMV detekterede CMV DNA for tre forskellige genotyper ved koncentrationer på 34,5 IE/ml med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 15 Bekræftelse af detektionsgrænsen for CMV DNA-genotypen

	17,25 IE/ml	17,25 IE/ml	17,25 IE/ml	34,5 IE/ml	34,5 IE/ml	34,5 IE/ml	51,75 IE/ml	51,75 IE/ml	51,75 IE/ml
Geno- type	Antal valide bestem- melser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestem- melser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestem- melser	Antal positive	Hit rate i % (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)

* Øvre ensidet 95 % konfidensinterval

Bekræftelse af linearitetsområdet for genotyperne gB-2, gB-3 og gB-4

Den fortyndingsserie, der bruges ved bekræftelsen af linearitetsundersøgelsen af genotyper for **cobas**® CMV, bestod af syv panelmedlemmer, der spænder over det lineære område for analysen. Testen blev foretaget med to lot af **cobas**® CMV-reagenset. Der blev testet 16 bestemmelser pr. niveau i EDTA-plasma.

Det lineære område for **cobas**® CMV blev bekræftet for alle tre genotyper (gB-2, gB-3 og gB-4).

Bekræftelse af lægemiddelresistente CMV-prøver

Performance for **cobas**® CMV på lægemiddelresistente CMV-prøver blev evalueret ved hjælp af:

- Bekræftelse af detektionsgrænsen for alle CMV-prøver, der var resistente for begge lægemidler (resistente over for ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foscarnet)
- Bekræftelse af linearitetsområdet for lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foscarnet)

Bekræftelse af detektionsgrænsen for lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir)

Cellekultursupernatanter for to forskellige lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir) blev fortyndet til tre forskellige koncentrationsniveauer i CMV-negativt EDTA-plasma. Hit rate-bestemmelsen blev udført med 63 bestemmelser for hvert niveau. Testen blev foretaget med tre lot af **cobas**® CMV-reagenser. Resultaterne vises i Tabel 16. Disse resultater bekræfter, at **cobas**® CMV detekterede CMV DNA for to forskellige prøver, der var resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir ved koncentrationer på 34,5 IE/ml med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 16 Bekræftelse af detektionsgrænsen for lægemiddelresistente CMV-prøver

Lægemiddel-resistent	Muta-tions-sted i UL54	17,25 IE/ml	17,25 IE/ml	17,25 IE/ml	34,5 IE/ml	34,5 IE/ml	34,5 IE/ml	51,75 IE/ml	51,75 IE/ml	51,75 IE/ml
		Antal valide bestem-melser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestem-melser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestem-melser	Antal positive	Hit rate i % (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)

* Øvre ensidet 95 % konfidensinterval

Bekræftelse af linearitetsområdet for lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir)

Den fortyndingsserie, der bruges ved bekræftelsen af lægemiddelresistente CMV-prøver for linearitetsundersøgelsen af **cobas**® CMV, bestod af syv panelmedlemmer, der spænder over det lineære område for analysen. Testen blev foretaget med to lot af **cobas**® CMV-reagenset. Der blev testet 16 bestemmelser pr. niveau i EDTA-plasma.

Det lineære område for **cobas**® CMV blev bekræftet for begge to lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir).

Specificitet

Specificiteten for **cobas**® CMV blev bestemt ved at analysere CMV-negative EDTA-plasmaprøver fra individuelle donorer. Sekshundredeogotte individuelle EDTA-plasmaprøver blev testet med to lot med **cobas**® CMV-reagenser. Alle prøver blev testet negative for CMV DNA. I testpanelet var specificiteten for **cobas**® CMV 100 % (nedre ensidet 95 % konfidensgrænse: 99,5 %).

Analytisk specificitet

Den analytiske specificitet for **cobas**® CMV blev evalueret ved at fortynde et panel af mikroorganismer til en koncentration på 1,00E+06 partikler, kopier, IE, genomækvivalenter eller CFU/ml med CMV DNA-positivt og CMV DNA-negativt EDTA-plasma. De specifikke organismer, der blev testet, er angivet i tabel 17. Hvert panelmedlem blev evalueret med **cobas**® CMV. Ingen af ikke-CMV-patogenerne udviste interferens med testens performance.

Tabel 17 Mikroorganismer, der er testet for krydsreaktivitet

Vira	Bakterier	Gær
Adenovirus, type 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein Barr-virus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitis B-virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatitis C-virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes simplexvirus, type 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes simplexvirus, type 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Human herpesvirus, type 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Human herpesvirus, type 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Human herpesvirus, type 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Human immunodeficiency virus-1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Human immunodeficiency virus-2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Human papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-virus	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-Zoster-virus	-	-

Analytisk specificitet – interfererende stoffer

Høje niveauer af triglycerider (34,5 g/l), konjugeret bilirubin (0,25 g/l), ukonjugeret bilirubin (0,25 g/l), albumin (58,7 g/l), hæmoglobin (2,9 g/l) og humant DNA (2 mg/l) i prøver blev testet ved tilstedeværelse og fravær af CMV DNA. De testede endogene interferenser udviste ingen interferens med testens performance for cobas® CMV.

Effekten af tilstedeværelsen af autoimmune sygdomme, som f.eks. systemisk lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) og antinukleært antistof (ANA), blev også evalueret ved tilstedeværelse og fravær af CMV DNA. Derudover blev lægemiddelstoffer, der er angivet i Tabel 18, testet ved tre gange C_{max} ved tilstedeværelse og fravær af CMV DNA.

Alle potentielt interfererende stoffer viste sig ikke at interferere med testens performance.

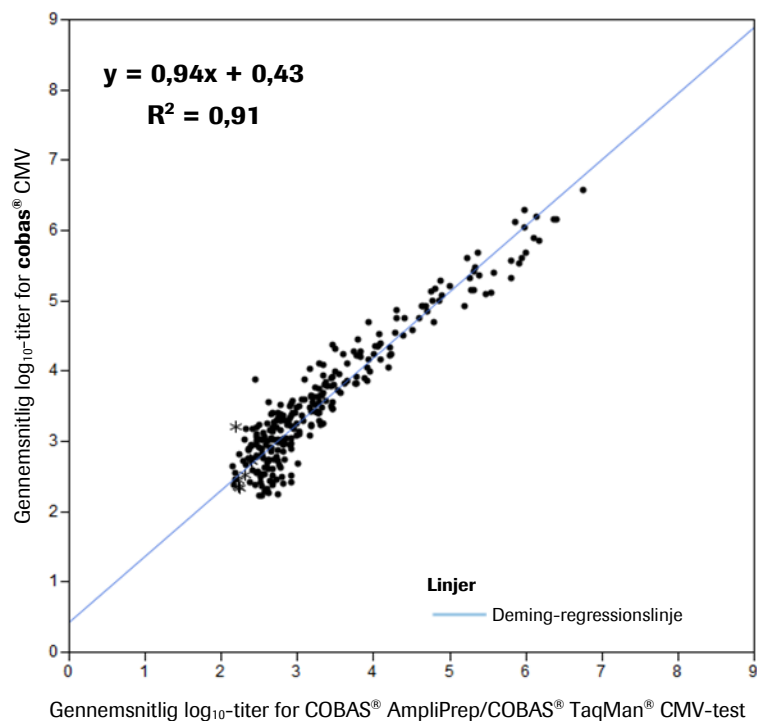
Tabel 18 Lægemiddelstoffer, der er testet for interferens med kvantificeringen af CMV DNA ved hjælp af cobas® CMV

Lægemiddelklasse	Lægemidlets generiske navn	Lægemidlets generiske navn
Antibimicrobial	Cefotetan	Sulfamethoxazol
Antibimicrobial	Kaliumclavulanat	Ticarcillin disodium
Antibimicrobial	Fluconazol	Trimethoprim
Antibimicrobial	Piperacillin	Vancomycin
Antibimicrobial	Tazobactam natrium	-
Forbindelser til behandling af herpesvira	Ganciclovir	Cidofovir
Forbindelser til behandling af herpesvira	Valganciclovir	Foscarnet
Immunsuppressivt lægemiddel	Azathioprin	Prednison
Immunsuppressivt lægemiddel	Cyclosporin	Sirolimus
Immunsuppressivt lægemiddel	Everolimus	Tacrolimus
Immunsuppressivt lægemiddel	Mycophenolat mofetil	-
Immunsuppressivt lægemiddel	Mycophenolsyre	-

Performance sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen

Performance for cobas® CMV-testen og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen blev sammenlignet ved analyse af EDTA-plasmaprøver fra CMV-inficerede patienter. I alt var 275 EDTA-plasmaprøver, der blev testet i dobbelttest og repræsenterede alle CMV-genotyper, valide og inden for kvantificeringsområdet for begge test. Der blev foretaget en Deming-regressionsanalyse.

Deming-regressionsresultaterne vises i Figur 5.

Figur 5 Regressionsanalyse for cobas® CMV-testen ift. den kvantitative CAP/CTM CMV-test

Systemfejlfrekvens

Systemfejlfrekvensen for cobas® CMV blev bestemt ved at teste 100 bestemmelser af EDTA-plasma beriget med en CMV-positiv klinisk prøve. Disse prøver blev testet ved en koncentration på ca. $3 \times \text{LoD}$.

Resultaterne af denne undersøgelse viste, at alle bestemmelser var valide og positive for CMV-target, hvilket medførte en generel systemfejlfrekvens på 0 % (95 % konfidensinterval 0-3,6 %).

Krydskontaminering

Krydskontamineringsforholdet for cobas® CMV blev bestemt ved at teste 240 bestemmelser af en normal CMV-negativ human EDTA-plasmaprøve og 225 bestemmelser af en CMV-prøve med høj titer ved $1,00\text{E}+06$ IE/ml. I alt blev der udført fem kørsler med positive og negative prøver i en checkerboard-konfiguration.

Alle 240 bestemmelser af den negative prøve var negative, hvilket medførte et krydskontamineringsforhold på 0 % (95 % konfidensinterval 0-1,5 %).

Evaluering af klinisk performance udført på cobas® 6800/8800 Systems

Klinisk reproducerbarhed

Reproducerbarheden af cobas® CMV blev evalueret i EDTA-plasma på cobas® 6800 System. Reproducerbarheds- og lot-til-lot-variabilitetstesten blev udført på 3 lokaliteter ved hjælp af 3 reagenslot. To brugere på hver lokalitet testede hvert reagenslot over 6 dage (3 dage for bruger 1 og 3 dage for bruger 2). Der blev udført to kørsler hver dag. Der blev udført 3 bestemmelser af hvert panelmedlem for hver kørsel. Dataene blev analyseret ved hjælp af en blandet model for at vurdere den samlede variation. Evalueringsresultaterne er opsummeret i Tabel 19 til og med Tabel 21 nedenfor.

Tabel 19 herunder viser den kliniske reproducerbarhed af analysen på punkter på tværs af det lineære område. De relative bidrag fra forskellige faktorer til den observerede variation vises.

Tabel 19 Tildelt total variationsprocent (%TV), samlet præcisionsstandardafvigelse (SD) og lognormal CV (%) af CMV DNA-koncentration ($\log_{10}$ IE/ml) efter positivt panelmedlem

Forventet CMV DNA- konc. ($\log_{10}$ IE/ml)	Observeret gennemsnitlig ^a CMV DNA- konc. ($\log_{10}$ IE/ml)	Antal tests ^b	Lot %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Sted %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Bruger/ dag %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Kørsel %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Intraseriel kørsel %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Samlet præcision SD ^f	Samlet præcision (CV%) ^g
2,01	2,07	324	1 % (2,97) 0,0129	6 % (6,49) 0,0282	0 % (0,00) 0,0000	3 % (4,47) 0,0194	90 % (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	10 % (4,29) 0,0186	13 % (4,85) 0,0210	3 % (2,50) 0,0109	0 % (0,00) 0,0000	74 % (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	23 % (7,26) 0,0315	0 % (0,00) 0,0000	0 % (0,22) 0,0010	0 % (0,00) 0,0000	77 % (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	15 % (5,16) 0,0224	3 % (2,31) 0,0100	1 % (1,52) 0,0066	0 % (0,00) 0,0000	81 % (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Bemærk! Tabellen inkluderer kun resultater med detekterbar virusbelastning.

^a Beregnet ved hjælp af SAS MIXED-proceduren.

^b Antal valide tests med detekterbar virusbelastning.

^c %TV = bidrag til samlet variation i procent.

^d Beregnet ved hjælp af den samlede variation ud fra SAS MIXED-proceduren.

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

^f Beregnet ved hjælp af den samlede variation ud fra SAS MIXED-proceduren.

^g Beregnet ved hjælp af den samlede variation ud fra SAS MIXED-proceduren.

DNA = deoxyribonukleinsyre; CMV = cytomegalovirus; konc. = koncentration; SD = standardafvigelse; sqrt = kvadratrodd.

Tabel 20 herunder viser den anslåede detekterbare virusbelastningsforskel for hvert positivt panelmedlem. Den detekterbare fold-forskel kan bruges til at vurdere statistisk væsentlige ændringer i en patients virusbelastning, når den måles serielt.

Tabel 20 Detekterbar virusbelastningsforskel efter positivt panelmedlem

Forventet CMV DNA-konc. (log ₁₀ IE/ml)	Observeret gennemsnitlig CMV DNA-konc. (log ₁₀ IE/ml)	Antal tests ^a	Samlet præcisionsstandardafvigelse (log ₁₀ IE/ml)	Standardafvigelse i forskel mellem to målinger ^b	95 % CL ^c (±log ₁₀ IE/ml)	Detekterbar fold-forskel ^d
2,01	2,07	324	0,11	0,16	0,31	2,06
3,26	3,27	322	0,06	0,08	0,16	1,46
3,86	3,90	324	0,07	0,09	0,18	1,53
6,70	6,74	324	0,06	0,08	0,16	1,45

Bemærk! Tabellen inkluderer kun resultater med detekterbar virusbelastning. Den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) for analysen er 3,45E+01 IE/ml, og den øvre kvantificeringsgrænse (ULoQ) er 1,0E+07 IE/ml.

^a Antal valide tests med detekterbar virusbelastning.

^b Standardafvigelse i forskel mellem to målinger = $\sqrt{2 \times (\text{samlet præcisionsstandardafvigelse})^2}$.

^c 95 % CL = konfidensgrænse = $1,96 \times \text{standardafvigelse i forskel mellem to målinger}$.

^d Detekterbar fold-forskel = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{samlet standardafvigelse})^2})}$.

DNA = deoxyribonukleinsyre; CMV = cytomegalovirus; sqrt = kvadratrods.

Tabel 21 herunder viser resultater af reproducerbarheden for det negative panelmedlem for cobas® 6800 System.

Tabel 21 Reproducerbarhedsresultater for det negative panelmedlem

Forventet CMV DNA-koncentration	Antal gyldige test	Positive resultater	Negative resultater	Negativ procentoverensstemmelse ^a	Eksakt 95 % CI ^b
Negativ	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Negativ procentoverensstemmelse = $(\text{antal negative resultater} / \text{samlet antal gyldige tests fra negativt panelmedlem}) \times 100 \%$.

^b Beregnet ved hjælp af metoden med nøjagtigt Clopper-Pearson-binomialt konfidensinterval.

DNA = deoxyribonukleinsyre; CMV = cytomegalovirus; CI = konfidensinterval.

Evaluering af klinisk performance: organtransplanteret (SOT) population

Denne undersøgelse blev udviklet for at evaluere den kliniske overensstemmelse mellem cobas® CMV og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen (også kaldet TaqMan® CMV) i en organtransplanteret population. Resterende frosne EDTA-plasmaprøver prospektivt indsamlet fra nyretransplanterede patienter, der deltog i et fase 2a-randomiseret dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret forsøg i en anti-CMV prophylaxis-behandling, blev testet. Analysens target-områder blev sekventeret for prøver med en forskydning på $> 0,5 \log_{10}$ IE/ml mellem to analyser samt et repræsentativt sæt prøver uden en målingsforskydning. Sekvenser forbundet med en gennemsnitlig forskydning $> 0,9 \log_{10}$ IE/ml blev defineret som "indvirkende". Kun indvirkende sekvenser, der påvirkede targets for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen, blev identificeret.

De demografiske egenskaber for patientpopulationen er vist i Tabel 22.

Tabel 22 Demografiske og baseline-kliniske egenskaber for SOT-forsøgspersoner

Egenskaber	Grupper	Statistik
Antal forsøgspersoner	Samlet, N	107
Alder (år)	Gennemsnit $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Alder (år)	Median	50
Alder (år)	Område	18-76
Køn, n (%)	Mænd	74 (69,2 %)
Køn, n (%)	Kvinder	33 (30,8 %)
Etnicitet, n (%)	Spansktalende/latinamerikansk	10 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ikke-spansktalende/ikke-latinamerikansk	91 (85,0 %)
Etnicitet, n (%)	Ukendt	6 (5,6 %)
Race, n (%)	Asiatisk	1 (0,9 %)
Race, n (%)	Sort/afroamerikansk	16 (15,0 %)
Race, n (%)	Hvid	88 (82,2 %)
Race, n (%)	Andet	2 (1,9 %)
Immunosuppression, induktion, n (%)	Ja	26 (24,3 %)
Immunosuppression, induktion, n (%)	Nej	81 (75,7 %)
Undersøgelsesdel, n (%)	Anti-CMV prophylaxis-behandling	53 (49,5 %)
Status for CMV-serologi, n (%)	Donor er positiv, modtager er negativ	107 (100,0 %)

Bemærk! Ukendt kategori angiver forsøgspersoner, for hvem de tilsvarende oplysninger ikke er tilgængelige eller rapporterede.

CMV = cytomegalovirus, SD = standardafvigelse.

Klinisk overensstemmelse blandt organtransplanteret (SOT) population

Overensstemmelse ved baseline

Tabel 23 til og med Tabel 26 herunder viser resultaterne for analysen af overensstemmelse mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV ved brug af grænserne: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 IE/ml, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 IE/ml og henholdsvis < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 IE/ml fra evaluerbare prøver indsamlet på dagen for eller umiddelbart før påbegyndelse af behandlingen.

Tabel 23 Overensstemmelsesanalyse af **cobas**® CMV and TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænse-target, der ikke er detekteret (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI) ^a
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
I alt	11	60	71	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI) ^a	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI) ^a	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
p-værdi ^b	0,5000	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline, blev inkluderet i denne tabel.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

Tabel 24 Overensstemmelsesanalyse for **cobas®** CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,37E+02 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IE/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI) ^a
< 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log ₁₀ IE/ml)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IE/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IE/ml)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
I alt	29	42	71	
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI) ^a	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	--	
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI) ^a	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
p-værdi ^b	0,2188	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline, blev inkluderet i denne tabel.
 Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 1,37E+02 IE/ml blev kategoriseret som
 "< 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log₁₀ IE/ml)".

* Blandt de 5 forsøgspersoner med afvigende prøver havde 2 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

Tabel 25 Overensstemmelsesanalyse for **cobas®** CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 5,00E+02 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,00E+02 IE/ml (< 2,699 log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 IE/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI) ^a
< 5,00E+02 IE/ml (< 2,699 log ₁₀ IE/ml)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 IE/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IE/ml)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
I alt	40	31	71	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI) ^a	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI) ^a	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
p-værdi ^b	0,1797	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline, blev inkluderet i denne tabel.
 Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 5,00E+02 IE/ml blev kategoriseret som
 "< 5,00E+02 IE/ml (< 2,699 log₁₀ IE/ml)".

* Blandt de 7 forsøgspersoner med afvigende prøver havde 3 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

Tabel 26 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,8E+03 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IE/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI) ^a
< 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log ₁₀ IE/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IE/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IE/ml)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
I alt	52	19	71	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI) ^a	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI) ^a	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
p-værdi ^b	0,1250	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline, blev inkluderet i denne tabel.

Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 1,8E+03 IE/ml blev kategoriseret som "< 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log₁₀ IE/ml)".

* Blandt de 4 forsøgspersoner med afvigende prøver havde 1 forsøgsperson indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

Opklaringsanalyse pr. dag

Tabel 27 viser en overensstemmelsesanalyse for CMV-hændelsesopklaring for SOT-forsøgspersoner på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 og dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi.

Tabel 27 Overensstemmelsesanalyse for CMV-hændelsesopklaring for forsøgspersoner, som påbegyndte anti-CMV-terapi i SOT-populationen

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV Opklaring af CMV-hændelse ^a	TaqMan® CMV Ingen opklaring af CMV-hændelse	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
Dag 14	Opklaring af CMV-hændelse ^a	0	0	0	NC
Dag 14	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
Dag 14	I alt	0	40	40	
Dag 14	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	NC	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 14	p-værdi ^b	NC	-	-	-
Dag 21	Opklaring af CMV-hændelse ^a	0	0	0	NC
Dag 21	Ingen opklaring af CMV-hændelse	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
Dag 21	I alt	1	50	51	

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV Opklaring af CMV-hændelse ^a	TaqMan® CMV Ingen opklaring af CMV-hændelse	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
Dag 21	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
Dag 21	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 21	p-værdi ^b	NC	-	-	-
Dag 28	Opklaring af CMV-hændelse ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
Dag 28	Ingen opklaring af CMV-hændelse	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
Dag 28	I alt	10	46	56	-
Dag 28	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
Dag 28	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
Dag 28	p-værdi ^b	0,1250	-	-	-
Dag 35	Opklaring af CMV-hændelse ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
Dag 35	Ingen opklaring af CMV-hændelse	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
Dag 35	I alt	24	32	56	-
Dag 35	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
Dag 35	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
Dag 35	p-værdi ^b	0,0391	-	-	-
Dag 49	Opklaring af CMV-hændelse ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
Dag 49	Ingen opklaring af CMV-hændelse	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
Dag 49	I alt	45	12	57	-
Dag 49	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
Dag 49	p-værdi ^b	0,0156	-	-	-

Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i dag 14-tabellen, havde 2 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i dag 21-tabellen, havde 2 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i dag 28-tabellen, havde 3 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i dag 35-tabellen, havde 3 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i dag 49-tabellen, havde 4 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Opklaringen af CMV-hændelsen blev defineret af 2 på hinanden følgende prøver (gerne indsamlet med en uges mellemrum), som blev testet under LLoQ af TaqMan® CMV-testen (137 IE/ml), der er overensstemmende med det, der anbefales i de aktuelle retningslinjer, dvs. at 2 på hinanden følgende "negative" prøver er blevet anbefalet som virusbelastningens slutpunkt for behandling af akutte CMV-hændelser.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

CI = konfidensinterval; NC = ikke beregnelig; SOT = organtransplanteret.

Når den blev brugt som en hjælp til bestemmelse af opklaring af viræmiske hændelser på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 og dag 49 (efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi), gik OPA mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra 83,9 % til 100 % (Tabel 28).

Tabel 28 Overordnet procentoverensstemmelse efter opklaringsstatus (ikke løst/løst) for forsøgspersoner, som påbegyndte anti-CMV-terapi i SOT-populationen

Tidspunkt	Overensstemmelse ikke løst	Overensstemmelse løst	Overordnet procent-overensstemmelse	Eksakt 95 % CI Overordnet procent-overensstemmelse
Dag 14	100,0 % (40/40)	NC	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
Dag 35	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
Dag 49	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Bemærk! Opklaringen af CMV-hændelsen blev defineret af 2 på hinanden følgende prøver (gerne indsamlet med en uges mellemrum), som blev testet under LLoQ af TaqMan® CMV-testen (137 IE/ml), der er overensstemmende med det, der anbefales i de aktuelle retningslinjer, dvs. at 2 på hinanden følgende "negative" prøver er blevet anbefalet som virusbelastningens slutpunkt for behandling af akutte CMV-hændelser.

2 ud af de i alt 40 prøver på dag 14 var fra forsøgspersoner, der havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

2 ud af de i alt 51 prøver på dag 21 var fra forsøgspersoner, der havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

3 ud af de i alt 56 prøver på dag 28 var fra forsøgspersoner, der havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

3 ud af de i alt 56 prøver på dag 35 var fra forsøgspersoner, der havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

4 ud af de i alt 57 prøver på dag 49 var fra forsøgspersoner, der havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = den lave kvantificeringsgrænse; NC = ikke beregnelig; SOT = organtransplanteret.

Overordnet overensstemmelse blandt forskellige virusbelastningsniveauer

Tabel 29 herunder viser resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle 1.898 parrede prøver, der er evaluerbare blandt SOT-populationen for den kliniske overensstemmelsesundersøgelse.

Tabel 29 Oversigt over overensstemmelsesanalyser (alle parrede prøver) blandt SOT-populationen

Alle parrede prøver cobas® CMV (log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,137 til < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,699 til < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 3,255 til < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) I alt
Target Not Detected	1.022	8	0	0	0	0	1.030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 til < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
2,699 til < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
3,255 til < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
I alt	1.194	294	151	116	104	39	1.898

Bemærk! Alle 1.898 parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel. Den lave kvantificeringsgrænse (LLOQ) er 3,45E+01 IE/ml for cobas® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen. log₁₀ (1,37E+02) = 2,137; log₁₀ (5,0E+02) = 2,699; log₁₀ (1,8E+03) = 3,255; log₁₀ (7,943E+03) = 3,899.

^a Disse afvigende prøver blev sekventeret, og 2 ud af 3 indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^b Denne afvigende prøve blev sekventeret og indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^c 8 af de 12 afvigende prøver var fra 5 forsøgspersoner, og alle 8 prøver blev sekventeret og indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^d Disse 5 afvigende prøver var fra 3 forsøgspersoner. De blev sekventeret, og alle 5 indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^e 7 af de 8 afvigende prøver var fra 3 forsøgspersoner, og alle 7 prøver blev sekventeret og indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^f Disse 3 afvigende prøver var fra 2 forsøgspersoner. De blev sekventeret, og alle 3 indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

Tabel 30 nedenfor viser oversigten over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml) for alle parrede prøver blandt SOT-populationen.

Tabel 30 Oversigt over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser for alle parrede prøver blandt SOT-populationen

Alle parrede prøver cobas® CMV	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse 95 % CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse 95 % CI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % 83,5 %, 87,5 % (1022/1194)	98,9 % 97,8 %, 99,5 % (696/704)	90,5 % 89,1 %, 91,8 % (1718/1898)
137 IE/ml (2,1 log₁₀ IE/ml*)	93,5 % 92,1 %, 94,7 % (1391/1488)	98,5 % 96,8 %, 99,5 % (404/410)	94,6 % 93,5 %, 95,5 % (1795/1898)
500 IE/ml (2,7 log₁₀ IE/ml**)	93,8 % 92,5 %, 94,9 % (1537/1639)	96,9 % 94,0 %, 98,7 % (251/259)	94,2 % 93,1 %, 95,2 % (1788/1898)
1800 IE/ml (3,3 log₁₀ IE/ml***)	96,5 % 95,5 %, 97,3 % (1693/1755)	99,3 % 96,2 %, 100,0 % (142/143)	96,7 % 95,8 %, 97,4 % (1835/1898)

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel. Prøver med resultatet "Target Not Detected" blev kategoriseret som "< grænseværdi i IE/ml".

* Log₁₀ for 2,137 forkortet som 2,1 log₁₀ IE/ml.

** Log₁₀ for 2,699 forkortet som 2,7 log₁₀ IE/ml.

*** Log₁₀ for 3,255 forkortet som 3,3 log₁₀ IE/ml.

95 % konfidensinterval (CI) beregnet med nøjagtig metode med antaget uafhængighed mellem alle prøver.

Tabel 31 nedenfor viser resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger for **cobas® CMV** og **TaqMan® CMV**-testen for alle 272 parrede prøver, der var evaluerbare på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen.

Tabel 31 Oversigt over overensstemmelsesanalyse for (parrede prøver ved interessetidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

Alle interessetids- punkter for cobas® CMV (log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) 2,137 til < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) 2,699 til < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) 3,255 til < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IE/ml) I alt
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 til < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 til < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 til < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
I alt	60	78	47	37	38	12	272

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse på interessetidspunktet (dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi), blev inkluderet i denne tabel. Den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) er 3,45E+01 IE/ml for **cobas® CMV** og 1,37E+02 IE/ml for **TaqMan® CMV**-testen.

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

^a Disse 4 prøver blev sekventeret, og 2 ud af 4 afvigende prøver indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

^b Disse 2 afvigende prøver blev sekventeret og indeholdt begge en mutation med væsentlig indvirkning.

^c Den afvigende prøve blev sekventeret og indeholdt en mutation med væsentlig indvirkning.

Tabel 32 nedenfor viser oversigten over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml) for alle parrede prøver, der var evaluerbare på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen.

Tabel 32 Oversigt over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser for parrede prøver på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen

Alle interessetidspunkter for cobas® CMV	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse 95 % CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse 95 % CI (n/N)
Target Not Detected	40,0 % 27,6 %, 53,5 % (24/60)	98,6 % 95,9 %, 99,7 % (209/212)	85,7 % 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 IE/ml (2,1 log ₁₀ IE/ml*)	76,1 % 68,1 %, 82,9 % (105/138)	99,3 % 95,9 %, 100,0 % (133/134)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 IE/ml (2,7 log ₁₀ IE/ml**)	81,6 % 75,3 %, 86,9 % (151/185)	100,0 % 95,8 %, 100,0 % (87/87)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1800 IE/ml (3,3 log ₁₀ IE/ml***)	88,3 % 83,3 %, 92,2 % (196/222)	100,0 % 92,9 %, 100,0 % (50/50)	90,4 % 86,3 %, 93,7 % (246/272)

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 og dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel.

Prøver med resultatet "Target Not Detected" blev kategoriseret som "< grænseværdi i IE/ml".

* Log₁₀ for 2,137 forkortet som 2,1 log₁₀ IE/ml.

** Log₁₀ for 2,699 forkortet som 2,7 log₁₀ IE/ml.

*** Log₁₀ for 3,255 forkortet som 3,3 log₁₀ IE/ml.

95 % konfidensinterval (CI) beregnet med nøjagtig metode med antaget uafhængighed mellem alle prøver.

Metodesammenligning blandt den organtransplanterede (SOT) population

En undersøgelse med metodesammenligning blev udført for at evaluere performance for **cobas**® CMV sammenlignet med en anden FDA-godkendt CMV-virusbelastningstest, TaqMan® CMV-testen. Undersøgelsen anvendte 543 parrede prøver, herunder 381 CMV-positive prøver fra det fase 2a-randomiserede dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg for en anti-CMV prophylaxis-behandling, der er refereret til ovenfor, suppleret af 64 overskydende prøver fra transplanterede patienter og 98 konstruerede prøver lavet ved at tilsætte beriget CMV (Merlin-stammen) i CMV-negativt EDTA-plasma.

Tabel 33 viser sammen med Figur 6 til og med Figur 8 Deming-regressionens resultater for virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) fra **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle hospitaler kombineret for den organtransplanterede (SOT) population.

Tabel 33 Parameterestimer for Deming-regression mellem virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (**cobas**® CMV versus TaqMan® CMV-testen)

Prøver	Antal parrede prøver	Parameter	Parameterestimat	Standardfejl	95 % CI ^a 95 % CI ^b	r
Kliniske og berigede	543	Skæringspunkt	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Kliniske og berigede	543	Hældning	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Klinisk	445	Skæringspunkt	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Klinisk	445	Hældning	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Berigede	98	Skæringspunkt	0,012 Ikke relevant	0,063	(-0,114, 0,138) Ikke relevant	0,99
Berigede	98	Hældning	0,985 Ikke relevant	0,013	(0,960, 1,010) Ikke relevant	0,99

Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

Tabellen indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37\text{E}+02$ IE/ml til $9,1\text{E}+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.

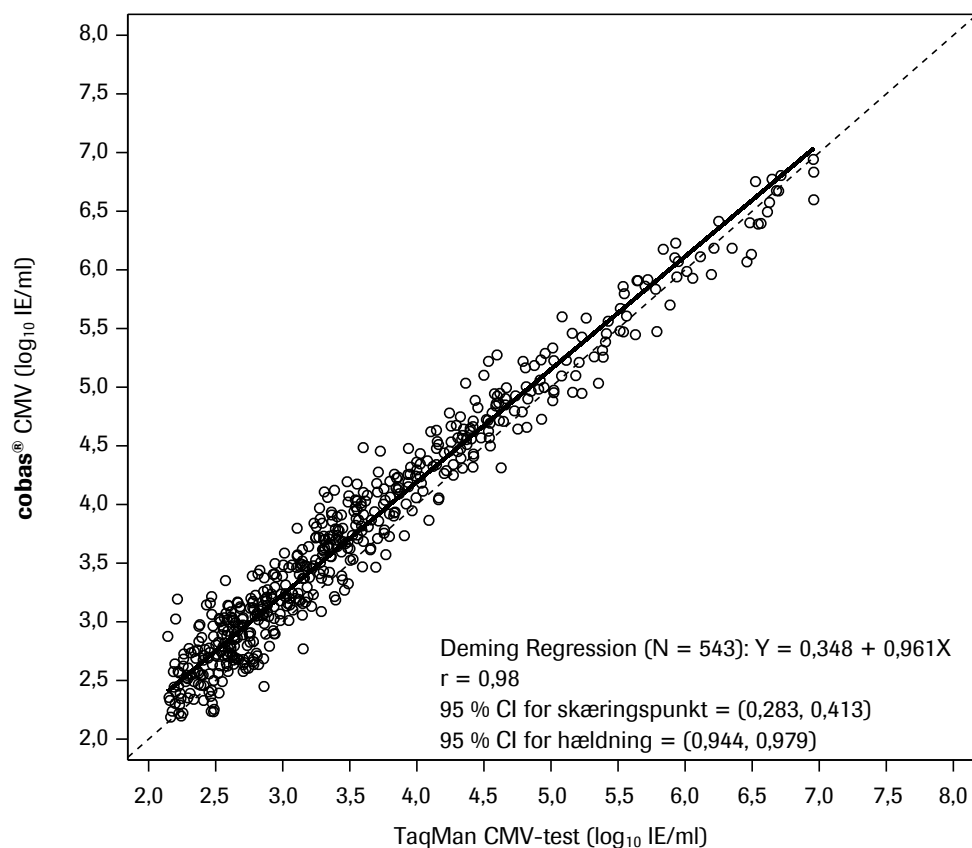
^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Justeret korrelation mellem prøver fra de samme forsøgspersoner ved hjælp af bootstrap-metoden med 500 gentagelser.

* Angiver den 50. percentil af bootstrap-fordelingen for parameterestimer.

CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Figur 6 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske og berigede prøver)

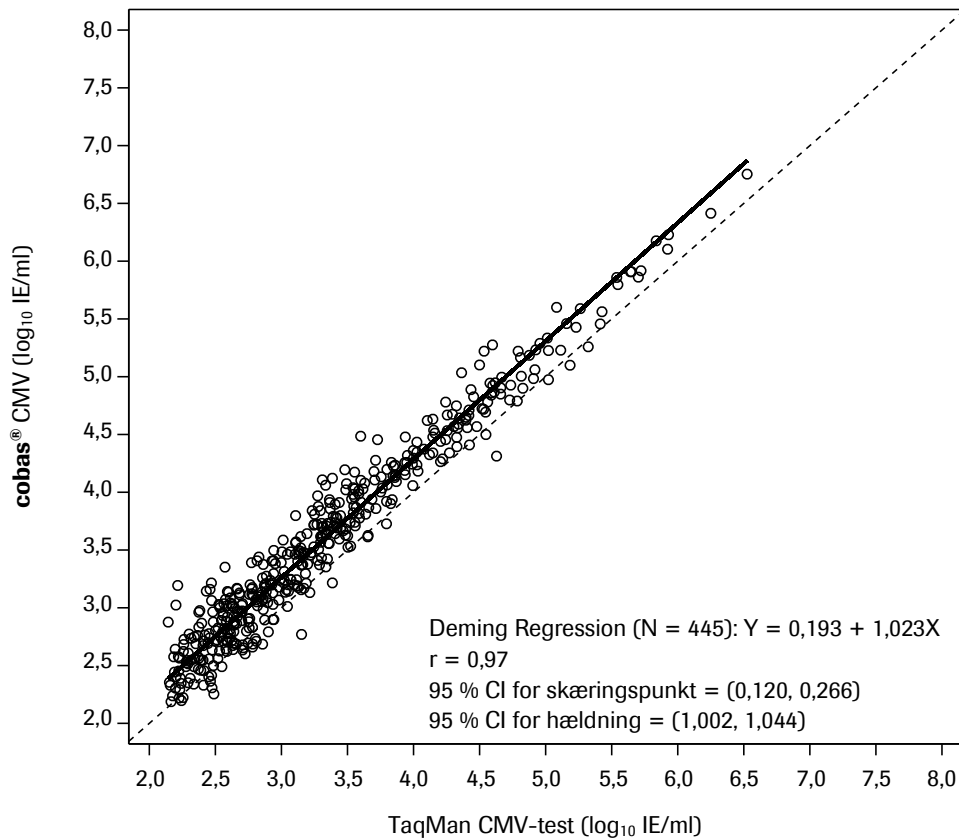


Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.

CI = konfidensinterval.

r = korrelationskoefficient.

Figur 7 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske prøver)

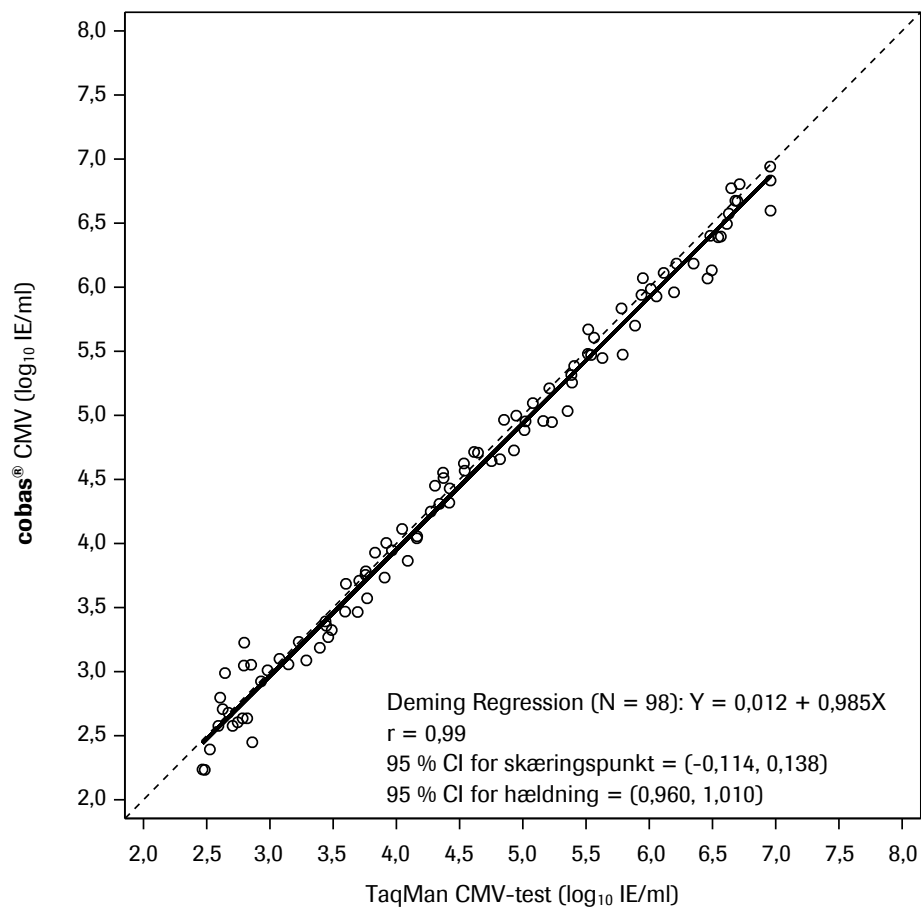


Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.

CI = konfidensinterval.

r = korrelationskoefficient.

Figur 8 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; berigede prøver)



Bemærk! CI = konfidensinterval.

r = korrelationskoefficient.

Bias ved valgte virusbelastningsniveauer

Tabel 34 nedenfor viser bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved fem valgte virusbelastningsniveauer fra 2,14 log₁₀ IE/ml til 7,00 log₁₀ IE/ml med tilhørende ikke-transformerede ækvivalenter.

Tabel 34 Bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen (log₁₀ IE/ml) ved fem valgte virusbelastningsniveauer (kliniske og berigede prøver)

Prøver	Virusbelastningsniveau (pr. TaqMan® CMV Test)	Systematisk forskel ^a
Kliniske og berigede	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	0,265 log ₁₀ IE/ml (1,15E+02 IE/ml)
Kliniske og berigede	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	0,243 log ₁₀ IE/ml (3,74E+02 IE/ml)
Kliniske og berigede	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	0,221 log ₁₀ IE/ml (1,19E+03 IE/ml)
Kliniske og berigede	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	0,192 log ₁₀ IE/ml (5,56E+03 IE/ml)
Kliniske og berigede	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	0,075 log ₁₀ IE/ml (1,89E+06 IE/ml)
Klinisk	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	0,242 log ₁₀ IE/ml (1,02E+02 IE/ml)
Klinisk	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	0,255 log ₁₀ IE/ml (4,00E+02 IE/ml)
Klinisk	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	0,268 log ₁₀ IE/ml (1,53E+03 IE/ml)
Klinisk	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	0,285 log ₁₀ IE/ml (9,28E+03 IE/ml)
Klinisk	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	0,354 log ₁₀ IE/ml (1,26E+07 IE/ml)
Berigede	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	-0,020 log ₁₀ IE/ml (-6,19E+00 IE/ml)
Berigede	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	-0,028 log ₁₀ IE/ml (-3,17E+01 IE/ml)
Berigede	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	-0,037 log ₁₀ IE/ml (-1,46E+02 IE/ml)
Berigede	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	-0,048 log ₁₀ IE/ml (-1,05E+03 IE/ml)
Berigede	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	-0,093 log ₁₀ IE/ml (-1,93E+06 IE/ml)

^a Forskel i IE/ml beregnet som 10(cobas® CMV-estimat log₁₀ IE/ml) - 10(TaqMan® CMV-tests virusbelastningsniveau log₁₀ IE/ml).

Gennemsnit for parret forskel

Tabel 35 nedenfor viser gennemsnittet af parrede forskel mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved repræsentative grænser og tilhørende 95 % CI'er beregnet ved hjælp af den parrede t-test.²⁸

Tabel 35 Gennemsnit af parrede virusbelastningsforskelle for cobas® CMV minus TaqMan® CMV-testen ($\log_{10}$ IE/ml) ved repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) blandt SOT-populationen

Prøver	Repræsentative beslutningsintervaller ^a (IE/ml)	N	Gennemsnit af parret forskel ($\log_{10}$ IE/ml)	SE for gennemsnit af parret forskel ($\log_{10}$ IE/ml)	95 % CI ($\log_{10}$ IE/ml)
Kliniske og berigede	1,37E+02 til < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Kliniske og berigede	2,0E+03 til < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Kliniske og berigede	2,0E+04 til < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Kliniske og berigede	$\geq 1,0E+05$	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Kliniske og berigede	Samlet	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Klinisk	1,37E+02 til < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Klinisk	2,0E+03 til < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Klinisk	2,0E+04 til < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Klinisk	$\geq 1,0E+05$	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Klinisk	Samlet	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Berigede	1,37E+02 til < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Berigede	2,0E+03 til < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Berigede	2,0E+04 til < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Berigede	$\geq 1,0E+05$	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Berigede	Samlet	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for 1,37E+02 IE/ml til 9,1E+06 IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser. Parrede resultater inden for det lineære interval for begge analyser blev kategoriseret i repræsentative beslutningsintervaller baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml).

^a Tilsvarende repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) for 1,37E+02 til < 2,0E+03 (IE/ml) = 2,137 til < 3,301 ($\log_{10}$ IE/ml), 2,0E+03 til < 2,0E+04 (IE/ml) = 3,301 til < 4,301 ($\log_{10}$ IE/ml), 2,0E+04 til < 1,0E+05 (IE/ml) = 4,301 til < 5,000 ($\log_{10}$ IE/ml) og $\geq 1,0E+05$ (IE/ml) = $\geq 5,000$ ($\log_{10}$ IE/ml).

N = antal parrede prøver; SE = standardfejl; CI = konfidensinterval.

Tilladt forskel i alt (ATD – Allowable Total Difference)

Tabel 36 nedenfor viser sammen med Figur 9 til og med Figur 11 ATD-resultaterne ved hjælp af de individuelle parrede forskel mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-test versus deres gennemsnit ved repræsentative grænser og beregner procentdelen af parrede resultater i ATD-området.

Tabel 36 Procentdel af prøver blandt SOT-populationen, der falder inden for intervallerne for ATD-området (IE/ml) (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen)

Prøver	Kategori for interval	Intervalområde ^a (IE/ml)	Procentdel af parrede prøver i ATD-området % (n/N)
Kliniske og berigede	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Kliniske og berigede	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Kliniske og berigede	Høj	8,0E+03 til 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Kliniske og berigede	Samlet	-	94,3 % (512/543)
Klinisk	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Klinisk	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Klinisk	Høj	8,0E+03 til 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Klinisk	Samlet	-	93,0 % (414/445)
Berigede	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Berigede	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Berigede	Høj	8,0E+03 til 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Berigede	Samlet	-	100,0 % (98/98)

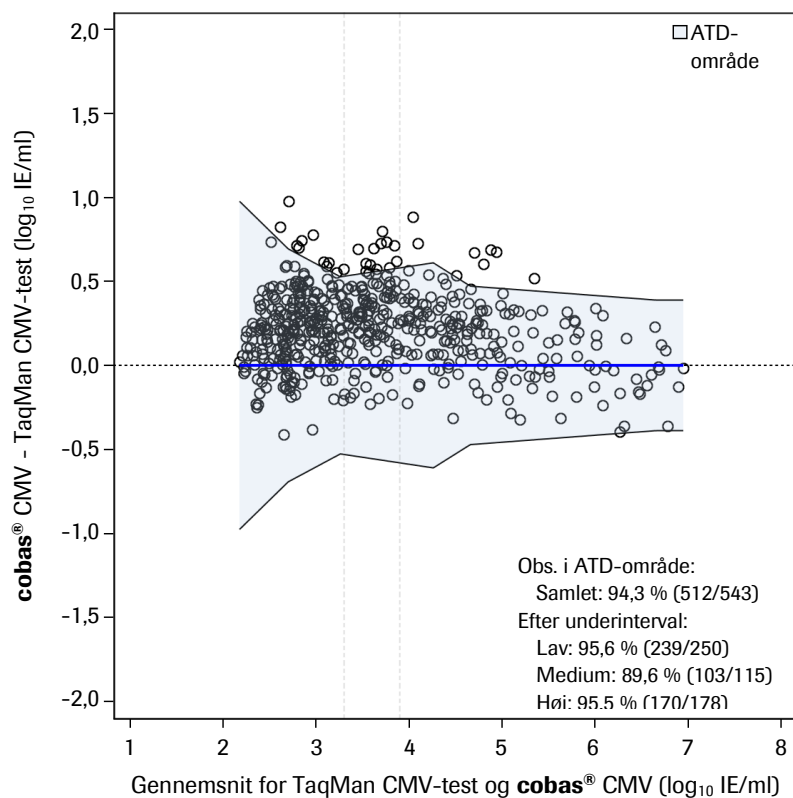
Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for 1,37E+02 IE/ml til 9,1E+06 IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser. Parrede resultater blev kategoriseret i virusbelastningsintervaller baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml). ATD-område = område for tilladt forskel i alt.

^a Tilsvarende medicinsk relevante intervaller (IE/ml) for 1,37E+02 til < 2,0E+03, 2,0E+03 til < 8,0E+03 og 8,0E+03 til 9,1E+06 i log₁₀ IE/ml er, henholdsvis, 2,137 til < 3,301, 3,301 til < 3,903 og 3,903 til 6,959.

N = samlet antal parrede prøver inden for det relevante interval.

n = antal parrede prøver inkl. i ATD-området inden for det relevante interval.

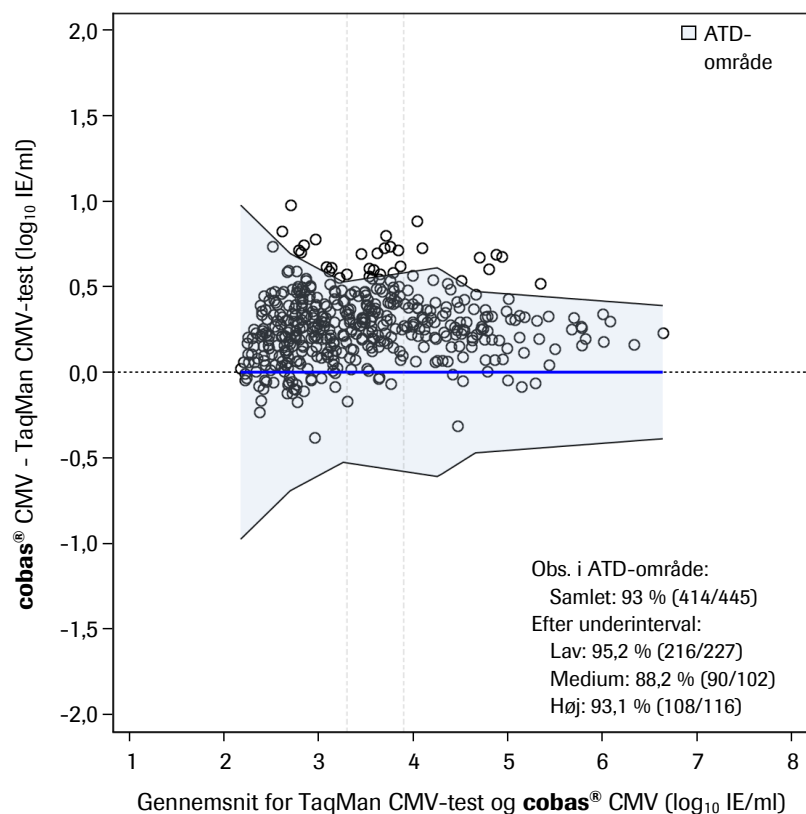
Figur 9 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for individuelle forskelle i virusbelastning versus deres gennemsnit ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske og berigede prøver)



ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37\text{E}+02$ IE/ml til $9,1\text{E}+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser. Parrede resultater blev kategoriseret i virusbelastningsintervaller baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml).

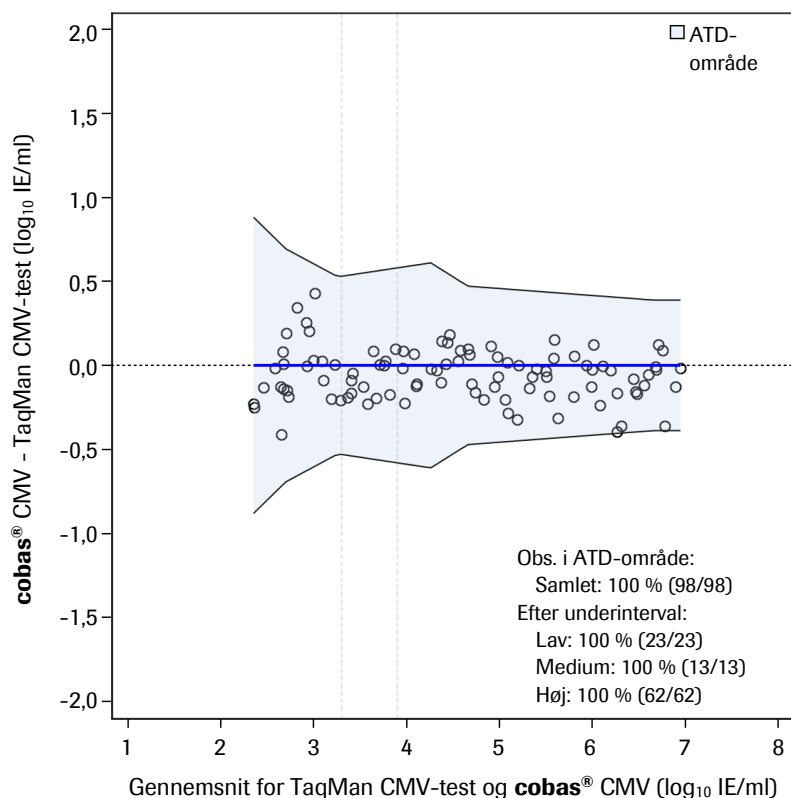
Figur 10 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for individuelle forskelle i virusbelastning versus deres gennemsnit ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske prøver)



ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser. Parrede resultater blev kategoriseret i virusbelastningsintervaller baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml).

Figur 11 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for individuelle forskelle i virusbelastning versus deres gennemsnit ($\log_{10}$ IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; berigede prøver)



ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Overensstemmelse med negative prøver

30 CMV IgG-negative prøver blev testet på hver analyse, og resultaterne er vist i Tabel 37.

Tabel 37 Resultater af CMV IgG-negative prøver (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-test)

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

Bemærk! Den lave kvantificeringsgrænse (LLOQ) er 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen.

CMV = cytomegalovirus; IgG = immunoglobulin G.

Evaluering af klinisk performance: population med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter

Undersøgelsen var designet til at evaluere overensstemmelse mellem cobas® CMV og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen for populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter. Resterende prøver fra et fase 2-randomiseret dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, dosisbestemmende klinisk multicenterforsøg af brincidofovir for CMV prophylaxis²¹ blev testet.

Alle de testede evaluerbare prøver blev indsamlet over tid fra i alt 258 forsøgspersoner. Analysens target-områder blev sekventeret for prøver med en forskydning på $> 0,5 \log_{10}$ IE/ml mellem to analyser samt et repræsentativt sæt prøver uden en målingsforskydning. Sekvenser forbundet med en gennemsnitlig forskydning $> 0,9 \log_{10}$ IE/ml blev defineret som "indvirkende". Kun indvirkende sekvenser, der påvirkede targets for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen, blev identificeret.

Tabel 38 nedenfor opsummerer de demografiske og baseline-kliniske egenskaber for 258 forsøgspersoner.

Tabel 38 Demografiske og baseline-kliniske egenskaber for HSCT-forsøgspersoner

Egenskab	Grupper	Statistik
Samlet antal forsøgspersoner	Samlet, N	258
Alder (år)	Gennemsnit $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Alder (år)	Median	51
Alder (år)	Område	21-71
Køn, n (%)	Mænd	144 (55,8 %)
Køn, n (%)	Kvinder	114 (44,2 %)
Etnicitet, n (%)	Spansktalende/latinamerikansk	24 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ikke-spansktalende/ikke-latinamerikansk	230 (89,1 %)
Etnicitet, n (%)	Ukendt	4 (1,6 %)
Race, n (%)	Asiatisk	15 (5,8 %)
Race, n (%)	Sort/afroamerikansk	10 (3,9 %)
Race, n (%)	Hvid	228 (88,4 %)
Race, n (%)	Andet	5 (1,9 %)
Undersøgelsesdel, n (%)	Anti-CMV prophylaxis-behandling	164 (63,6 %)
Undersøgelsesdel, n (%)	Placebo	61 (23,6 %)
Undersøgelsesdel, n (%)	Screen-fejl	33 (12,8 %)

Bemærk! En forsøgsperson, hvis oplysninger ikke var tilgængelige eller ikke blev rapporteret, blev kategoriseret som "Ukendt" for den tilsvarende egenskab. Følgende kohorter er inkluderet i kategorien for Anti-CMV prophylaxis-behandling for undersøgelsesdelen: CMX001-behandlingskohort 1, CMX001-behandlingskohort 2, CMX001-behandlingskohort 3 og CMX001-behandlingskohort 4.

CMV = cytomegalovirus; SD = standardafvigelse.

Klinisk overensstemmelse i HSCT-populationen

Overensstemmelse ved baseline baseret på grænser for virusbelastning

Tabel 39 viser overensstemmelsen mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en "Target Not Detected"-grænse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 39 Overensstemmelsesanalyse for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænse-target, der ikke er detekteret, blandt HSCT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Target Not Detected	TaqMan® CMV Test Detected	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
I alt	19	48	67	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
p-værdi ^a	0,0078	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel.

* 1 af de 8 afvigende prøver var fra forsøgspersoner med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

CI = konfidensinterval.

Tabel 40 viser overensstemmelsen mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på 1,37E+02 IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 40 Overensstemmelsesanalyse for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,37E+02 IE/ml blandt HSCT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IE/ml (≥ 2,137 log₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
< 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log ₁₀ IE/ml)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IE/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IE/ml)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
I alt	37	30	67	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-værdi ^a	1,0000	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel.

Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 1,37E+02 IE/ml blev kategoriseret som "< 1,37E+02 IE/ml (< 2,137 log₁₀ IE/ml)".

0 af de 2 afvigende prøver var fra forsøgspersoner med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1,0E+00 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

CI = konfidensinterval.

Tabel 41 viser overensstemmelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på 5,0E+02 IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 41 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 5,0E+02 IE/ml blandt HSCT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,0E+02 IE/ml (< 2,699 log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 IE/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
< 5,0E+02 IE/ml (< 2,699 log ₁₀ IE/ml)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 IE/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IE/ml)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
I alt	43	24	67	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
p-værdi ^a	1,0000	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel.

Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 5,0E+02 IE/ml blev kategoriseret som "< 5,0E+02 IE/ml (< 2,699 log₁₀ IE/ml)".

0 af 1 afvigende prøve var fra forsøgspersoner med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1,0E+00 IE/ml = 1,1 kopi/ml.

CI = konfidensinterval.

Tabel 42 viser overensstemmelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på 1,8E+03 IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 42 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,8E+03 IE/ml blandt HSCT-populationen

Baseline-cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IE/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IE/ml)	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
< 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log ₁₀ IE/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IE/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IE/ml)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
I alt	50	17	67	-
Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-værdi ^a	0,5000	-	-	-

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel.

Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 1,8E+03 IE/ml blev kategoriseret som "< 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log₁₀ IE/ml)".

0 af de 2 afvigende prøver var fra forsøgspersoner med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

1,0E+00 IE/ml = 1,1 kopier/ml; 1,8E+03 IE/ml = 2000 kopier/ml.

CI = konfidensinterval.

Analyse for opklaring af CMV-hændelse

Tabel 43 nedenfor viser overensstemmelsesanalysen for opklaring af CMV-hændelse ud fra tidspunkt for viræmiske forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 43 Overensstemmelsesanalyse for opklaring af CMV-hændelse ud fra tidspunkt for viræmiske HSCT-forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi

Tidspunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Opklaring af CMV- hændelse ^a	TaqMan® CMV Ingen opklaring af CMV-hændelse	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
Dag 14	Opklaring af CMV-hændelse ^a	0	0	0	NC
Dag 14	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
Dag 14	I alt	0	14	14	-
Dag 14	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	NC	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 21	Opklaring af CMV-hændelse ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 21	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
Dag 21	I alt	1	12	13	-
Dag 21	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-

Tidspunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Opklaring af CMV- hændelse ^a	TaqMan® CMV Ingen opklaring af CMV-hændelse	I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
Dag 21	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 28	Opklaring af CMV-hændelse ^a	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
Dag 28	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
Dag 28	I alt	2	7	9	-
Dag 28	Overensstemmelse i kolonne	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)		-
Dag 28	Overordnet procentoverensstemmelse	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 49	Opklaring af CMV-hændelse ^a	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
Dag 49	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 49	I alt	3	1	4	-
Dag 49	Overensstemmelse i kolonne	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Overordnet procentoverensstemmelse	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Bemærk! Kun forsøgspersoner med parrede resultater, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved enten dag 14, 21, 28 eller 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi og med en tilgængelig opklaringsstatus for hver af de respektive analyser, blev inkluderet i denne tabel. To forsøgspersoner havde opklaring af CMV-hændelse på begge analyser ved dag 28, og deres opklaringsstatus blev taget med videre til dag 49. Ingen af de forsøgspersoner, der var inkluderet i denne analyse, havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

^a Opklaringen af CMV-hændelsen blev defineret af 2 på hinanden følgende prøver (gerne indsamlet med en uges mellemrum), som blev testet under LLoQ af TaqMan® CMV-testen (137 IE/ml), der er overensstemmende med det, der anbefales i de aktuelle retningslinjer, dvs. at 2 på hinanden følgende "negative" prøver er blevet anbefalet som virusbelastningens slutpunkt for behandling af akutte CMV-hændelser.

CMV = cytomegalovirus. NC = ikke beregnelig.

Tabel 44 nedenfor viser de overordnede procentoverensstemmelser fra overensstemmelsesanalyse for opklaringen af CMV-hændelsen mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen for viræmiske forsøgspersoner på dag 14, dag 21, dag 28 og dag 49. Den overordnede procentoverensstemmelse (OPA) blev estimeret til at være 100 % for alle interesselidspunkter. Godkendelseskriteriet for OPA var således opfyldt.

Tabel 44 Overordnet procentoverensstemmelse fra overensstemmelsesanalyse for opklaring af CMV-hændelse for viræmiske HSCT-forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi

Tidspunkt	Overordnet procent-overensstemmelse ikke løst	Overordnet procent-overensstemmelse løst	Overordnet procent-overensstemmelse	Eksakt 95 % CI – overordnet procent-overensstemmelse
Dag 14	100,0 % (14/14)	NC	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
Dag 49	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Bemærk! To forsøgspersoner havde opklaring af CMV-hændelse på begge analyser ved dag 28, og deres opklaringsstatus blev taget med videre til dag 49. Ingen af de forsøgspersoner, der var inkluderet i denne analyse, havde indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Opklaringen af CMV-hændelsen blev defineret af 2 på hinanden følgende prøver (gerne indsamlet med en uges mellemrum), som blev testet under LLoQ af TaqMan® CMV-testen (1,37E+02 IE/ml), der er overensstemmende med det, der anbefales i de aktuelle retningslinjer, dvs. at 2 på hinanden følgende "negative" prøver er blevet anbefalet som virusbelastningens slutpunkt for behandling af akutte CMV-hændelser.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = den lave kvantificeringsgrænse; NC = ikke beregnelig.

Overordnet overensstemmelse ved virusbelastningsniveauer

Tabel 45 herunder viser den overordnede overensstemmelse for resultaterne af virusbelastninger for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle 1367 parrede prøver i den kliniske overensstemmelsesundersøgelse.

Tabel 45 Overordnet overensstemmelse mellem resultaterne af virusbelastninger for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV blandt HSCT-populationen

Alle parrede prøver cobas ® CMV (log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,137 til < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,699 til < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 3,255 til < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) I alt
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 til < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 til < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 til 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
I alt	1.073	175	50	30	27	12	1.367

Bemærk! Alle parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel. Den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) er 3,45E+01 IE/ml for **cobas**® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen. Resultater blev kategoriseret i én af fem virusbelastningsområder baseret på resultatet for IE/ml for hver af de respektive analyser.

7 prøver fra 3 forsøgspersoner med indvirkende sekvensuoverensstemmelse er inkluderet i denne tabel.

* Prøven fra en forsøgsperson med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

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

Tabel 46 nedenfor viser oversigten over overensstemmelsen for resultater af virusbelastninger for alle parrede prøver fra HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1800 IE/ml).

Tabel 46 Oversigt over overensstemmelse for resultater af virusbelastninger for HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser (alle parrede prøver)

Grænse	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % eksakt CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse 95 % eksakt CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse 95 % eksakt CI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 IE/ml (2,137 log ₁₀ IE/ml)	98,8 % (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	90,8 % (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 IE/ml (2,699 log ₁₀ IE/ml)	98,5 % (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	89,9 % (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 IE/ml (3,255 log ₁₀ IE/ml)	99,4 % (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	94,9 % (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	99,3 % (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

Bemærk! Alle parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel. Detektionsgrænsen (LoD) for cobas® CMV-testen er 3,45E+01 IE/ml. Detektionsgrænsen (LoD) for TaqMan® CMV-testen er 1,37E+02 IE/ml.

95 % konfidensintervaller (CI) blev beregnet med nøjagtig metode med antaget uafhængighed mellem alle prøver.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml; LoD = detektionsgrænse.

Tabel 47 herunder viser den overordnede overensstemmelse for resultaterne af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for prøver, der er indsamlet fra de patienter, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, og indsamlet iht. protokoldefinerede interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi.

Tabel 47 Overordnet overensstemmelse mellem virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV fra prøver ved interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt HSCT-populationen

Alle tidspunkter for cobas® CMV (log ₁₀ IE/ml)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,137 til < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 2,699 til < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) 3,255 til < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IE/ml) I alt
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 til < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 til < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 til 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
I alt	28	9	2	4	1	1	45

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse på bestemte tidspunkter (dag 14, dag 21, dag 28 og dag 49), blev inkluderet i denne tabel. Den lave kvantificeringsgrænse (LLOQ) er 3,45E+01 IE/ml for cobas® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen. Resultater blev kategoriseret i én af fem virusbelastningsområder baseret på resultatet for IE/ml for hver af de respektive analyser.

* Prøven fra en forsøgsperson med indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

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

Tabel 48 nedenfor viser oversigten over overensstemmelsen for resultater af virusbelastninger for parrede prøver på interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi fra HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml).

Tabel 48 Oversigt over overensstemmelse for resultater af virusbelastninger for HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser (prøver på interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi)

Grænse	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % eksakt CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse 95 % eksakt CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse 95 % eksakt CI (n/N)
Target Not Detected	60,7 % (40,6 %, 78,5 %) (17/28)	94,1 % (71,3 %, 99,9 %) (16/17)	73,3 % (58,1 %, 85,4 %) (33/45)
1,37E+02 IE/ml (2,137 log ₁₀ IE/ml)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %) (36/37)	100,0 % (63,1 %, 100,0 %) (8/8)	97,8 % (88,2 %, 99,9 %) (44/45)
5,0E+02 IE/ml (2,699 log ₁₀ IE/ml)	92,3 % (79,1 %, 98,4 %) (36/39)	100,0 % (54,1 %, 100,0 %) (6/6)	93,3 % (81,7 %, 98,6 %) (42/45)
1,8E+03 IE/ml (3,255 log ₁₀ IE/ml)	95,3 % (84,2 %, 99,4 %) (41/43)	100,0 % (15,8 %, 100,0 %) (2/2)	95,6 % (84,9 %, 99,5 %) (43/45)

Bemærk! Alle parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel. Detektionsgrænsen (LoD) for cobas® CMV-testen er 3,45E+01 IE/ml. Detektionsgrænsen (LoD) for TaqMan® CMV-testen er 1,37E+02 IE/ml.

95 % konfidensintervaller (CI) blev beregnet med nøjagtig metode med antaget uafhængighed mellem alle prøver.

1 IE/ml = 1,1 kopi/ml; LoD = detektionsgrænse.

Metodesammenligning blandt populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede patienter

En undersøgelse med metodesammenligning blev udført for at evaluere performance for **cobas**® CMV sammenlignet med en anden FDA-godkendt CMV-virusbelastningstest, TaqMan® CMV-testen, for populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter. Undersøgelsen anvendte 204 parrede prøver inkl. 107 CMV-positive prøver fra det fase 2 CMV prophylaxis-forsøg, der er refereret til ovenfor, suppleret af 97 berigede prøver lavet ved berigelse med negativt plasma fra HSCT-modtagere med dyrket CMV-virus (Merlin-stamme).

Tabel 49 viser parameterestimer for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen efter prøvetype.

Tabel 49 Parameterestimer for Deming-regressionen mellem virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen blandt HSCT-populationen efter prøvetype

Prøvetype	Antal parrede prøver	Parameter	Parameter-estimat	Standardfejl	95 % CI ^a 95 % bootstrap-CI ^b	r
Kliniske og berigede	204	Skæringspunkt	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Kliniske og berigede	204	Hældning	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Klinisk	107	Skæringspunkt	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Klinisk	107	Hældning	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Berigede	97	Skæringspunkt	-0,097 Ikke relevant	0,063	(-0,223, 0,028) Ikke relevant	0,99
Berigede	97	Hældning	1,025 Ikke relevant	0,012	(1,000, 1,049) Ikke relevant	0,99

Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen inkluderer kun parrede kliniske og berigede prøver med resultater for hver inden for $1,37\text{E}+02$ til $9,1\text{E}+06$ IE/ml for det almindelige lineære interval for begge analyser.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

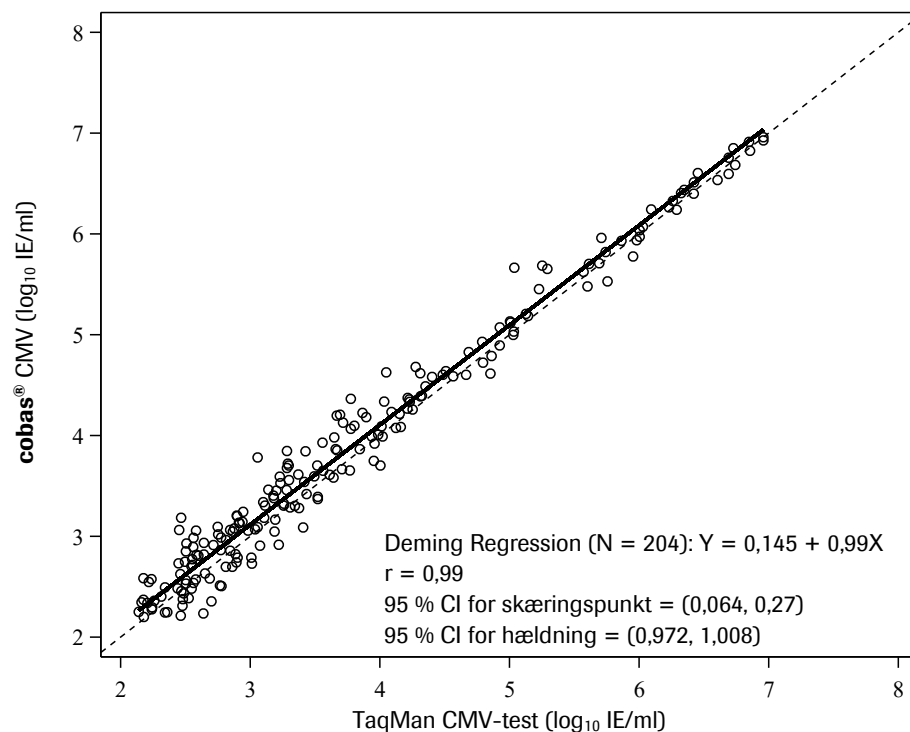
^b Justeret korrelation mellem prøver fra den samme forsøgsperson ved hjælp af bootstrap-metoden med 500 gentagelser.

* Angiver den 50. percentil af bootstrap-fordelingen for parameterestimer.

CI = konfidensinterval; **cobas**® CMV = **cobas**® CMV til brug på **cobas**® 6800/8800 Systems; r = korrelationskoefficient.

Figur 12 nedenfor viser punktdiagrammet for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske og berigede prøver kombineret.

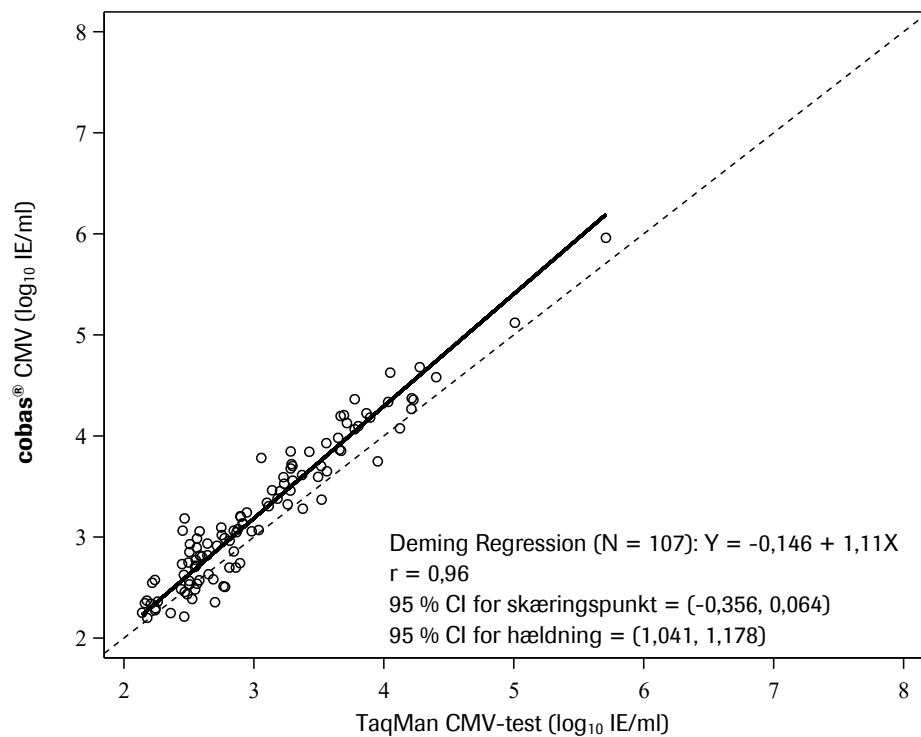
Figur 12 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)



Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.
 CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Figur 13 nedenfor viser punktdiagrammet for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske prøver.

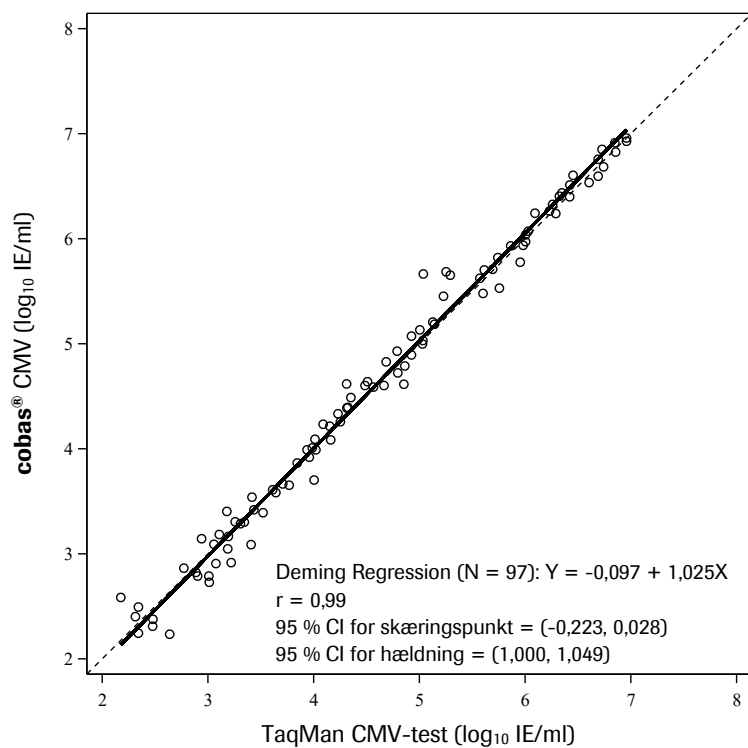
Figur 13 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske prøver)



Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.
 CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Figur 14 nedenfor viser punktdiagrammet for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra berigede prøver.

Figur 14 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (berigede prøver)



CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Bias ved valgte virusniveauer

Tabel 50 nedenfor viser bias mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen ved fem valgte virusbelastningsniveauer fra 2,14 log₁₀ IE/ml til 7,00 log₁₀ IE/ml med tilhørende ikke-transformerede ækvivalenter.

Tabel 50 Bias mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen (log₁₀ IE/ml) ved fem valgte virusbelastningsniveauer blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)

Prøvetype	Virusbelastningsniveau (pr. TaqMan® CMV-test)	Systematisk forskel mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen
Kliniske og berigede	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	0,124 log ₁₀ IE/ml (4,51E+01 IE/ml)
Kliniske og berigede	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	0,118 log ₁₀ IE/ml (1,56E+02 IE/ml)
Kliniske og berigede	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	0,112 log ₁₀ IE/ml (5,32E+02 IE/ml)
Kliniske og berigede	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	0,105 log ₁₀ IE/ml (2,74E+03 IE/ml)
Kliniske og berigede	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	0,075 log ₁₀ IE/ml (1,89E+06 IE/ml)
Klinisk	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	0,089 log ₁₀ IE/ml (3,12E+01 IE/ml)
Klinisk	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	0,151 log ₁₀ IE/ml (2,08E+02 IE/ml)
Klinisk	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	0,212 log ₁₀ IE/ml (1,13E+03 IE/ml)
Klinisk	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	0,294 log ₁₀ IE/ml (9,68E+03 IE/ml)
Klinisk	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	0,624 log ₁₀ IE/ml (3,21E+07 IE/ml)
Berigede	2,137 log ₁₀ IE/ml (1,37E+02 IE/ml)	-0,044 log ₁₀ IE/ml (-1,31E+01 IE/ml)
Berigede	2,699 log ₁₀ IE/ml (5,00E+02 IE/ml)	-0,030 log ₁₀ IE/ml (-3,29E+01 IE/ml)
Berigede	3,255 log ₁₀ IE/ml (1,80E+03 IE/ml)	-0,016 log ₁₀ IE/ml (-6,36E+01 IE/ml)
Berigede	4,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+04 IE/ml)	0,003 log ₁₀ IE/ml (6,93E+01 IE/ml)
Berigede	7,000 log ₁₀ IE/ml (1,00E+07 IE/ml)	0,078 log ₁₀ IE/ml (1,97E+06 IE/ml)

Gennemsnit for parret forskel

Tabel 51 nedenfor viser estimatet for bias som det observerede gennemsnit af parret virusbelastningsforskel efter prøvetype. Den overordnede systematiske bias blev estimeret som 0,107 log₁₀ IE/ml i gennemsnit i hele det almindelige lineære interval for kliniske og berigede prøver kombineret. Tabellen viser også estimatet for bias stratificeret efter repræsentative beslutningsintervaller.

Tabel 51 Gennemsnit af parret virusbelastningsforskel (log₁₀ IE/ml) mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) blandt HSCT-populationen efter prøvetype

Prøvetype	Repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) ^a	N	Gennemsnit af parret forskel (log ₁₀ IE/ml)	SE for gennemsnit af parret forskel (log ₁₀ IE/ml)	95 % CI (log ₁₀ IE/ml)
Kliniske og berigede	1,37E+02 til < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Kliniske og berigede	2,0E+03 til < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Kliniske og berigede	2,0E+04 til < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Kliniske og berigede	1,0E+05 til 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Kliniske og berigede	Samlet	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Klinisk	1,37E+02 til < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Klinisk	2,0E+03 til < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Klinisk	2,0E+04 til < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Klinisk	1,0E+05 til 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Klinisk	Samlet	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Berigede	1,37E+02 til < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Berigede	2,0E+03 til < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Berigede	2,0E+04 til < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Berigede	1,0E+05 til 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Berigede	Samlet	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen inkluderer kun parrede, kombinerede kliniske og berigede prøver med resultater for hver inden for 1,37E+02 til 9,1E+06 IE/ml for det almindelige lineære interval for begge analyser. Parrede resultater blev kategoriseret i medicinsk relevante intervaller baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml).

CI = konfidensinterval; N = antal parrede prøver; SE = standardfejl.

^a Tilsvarende repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) for 1,37E+02 til < 2,0E+03 (IE/ml) = 2,137 til < 3,301 (log₁₀ IE/ml), 2,0E+03 til < 2,0E+04 (IE/ml) = 3,301 til < 4,301 (log₁₀ IE/ml), 2,0E+04 til < 1,0E+05 (IE/ml) = 4,301 til < 5,000 (log₁₀ IE/ml) og ≥ 1,0E+05 (IE/ml) = ≥ 5,000 (log₁₀ IE/ml).

Tilladt forskel i alt (ATD)

Tabel 52 nedenfor viser procentdelen af resultater inden for intervallerne lav, medium og høj for området for tilladt forskel i alt (ATD) efter prøvetype.

Tabel 52 Procentdel af resultater inden for intervallerne lav, medium og høj for området for tilladt forskel i alt (ATD) blandt HSCT-populationen efter prøvetype

Prøvetype	Kategori for interval	Intervalområde (IE/ml) ^a	Procentdel af prøver inden for ATD-område
Kliniske og berigede	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Kliniske og berigede	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Kliniske og berigede	Høj	8,0E+03 til 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Kliniske og berigede	Samlet	-	98,0 % (200/204)
Klinisk	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Klinisk	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Klinisk	Høj	8,0E+03 til 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Klinisk	Samlet	-	97,2 % (104/107)
Berigede	Lav	1,37E+02 til < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Berigede	Medium	2,0E+03 til < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Berigede	Høj	8,0E+03 til 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Berigede	Samlet	-	99,0 % (96/97)

Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

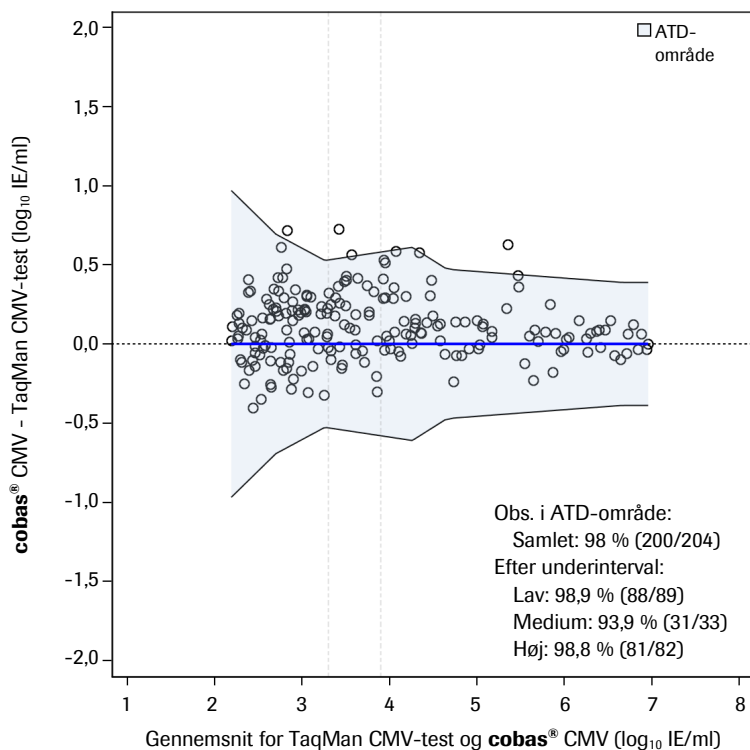
Tabellen inkluderer kun parrede prøver med resultater for hver inden for 1,37E+02 til 9,1E+06 IE/ml for det almindelige lineære interval for begge analyser. Parrede resultater blev kategoriseret i intervallerne baseret på TaqMan® CMV-testresultatet (IE/ml).

ATD = tilladt forskel i alt.

^a Tilsvarende medicinsk relevante intervaller (IE/ml) for 1,37E+02 til < 2,0E+03, 2,0E+03 til < 8,0E+03 og 8,0E+03 til 9,1E+06 i log₁₀ IE/ml er, henholdsvis, 2,137 til < 3,301, 3,301 til < 3,903 og 3,903 til 6,959.

Figur 15 nedenfor viser punktdiagrammet for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske og berigede prøver kombineret.

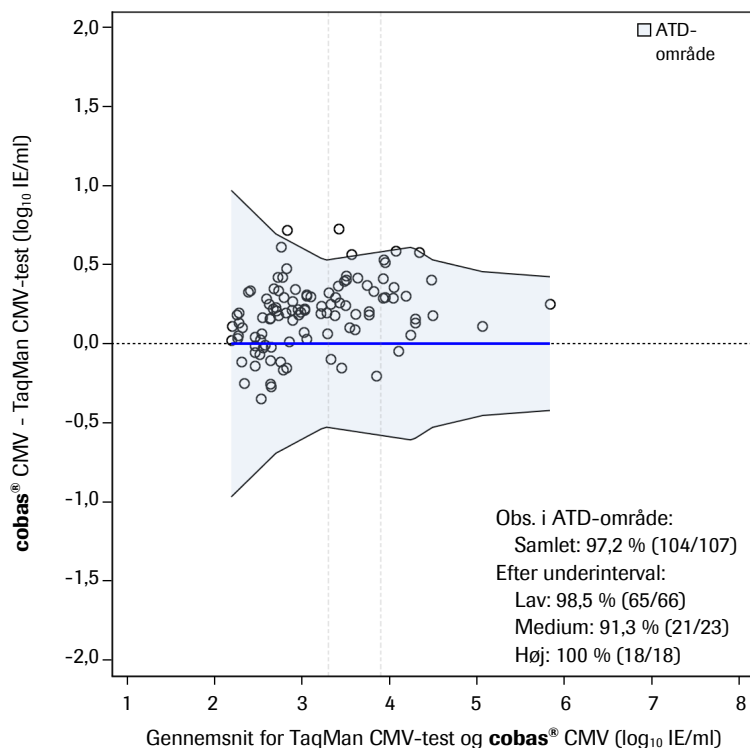
Figur 15 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)



Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.
 ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Figur 16 nedenfor viser punktdiagrammet for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske prøver.

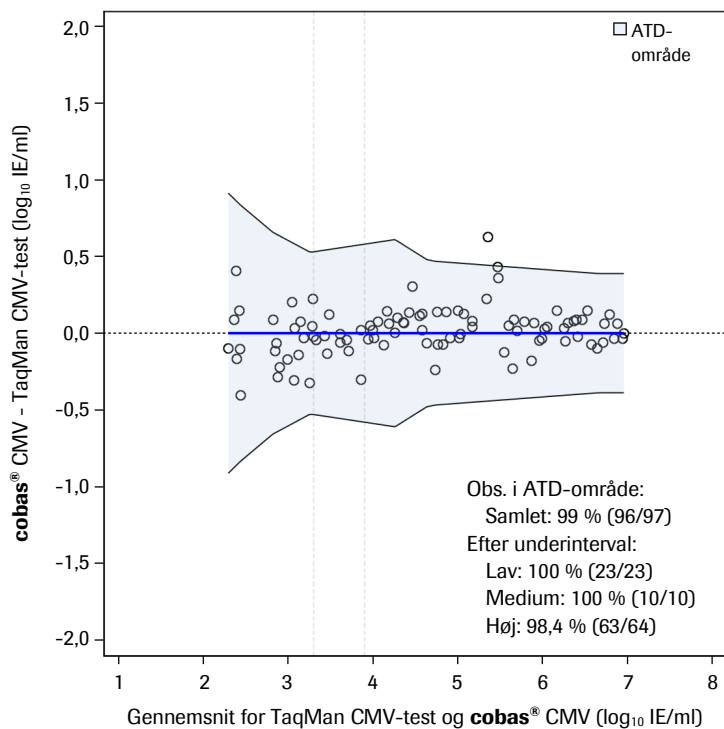
Figur 16 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske prøver)



Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Figur 17 nedenfor viser punktdiagrammet for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra berigede prøver.

Figur 17 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning ($\log_{10}$ IE/ml) blandt HSCT-populationen (berigede prøver)



ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observationer.

Overensstemmelse med negative prøver

30 CMV IgG-negative prøver fra HSCT-patienter blev testet på hver analyse, og resultaterne af disse er vist i Tabel 53 nedenfor.

Tabel 53 Resultater af CMV IgG-negative prøver testet på cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen

cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IE/ml	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IE/ml	I alt
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 IE/ml	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 IE/ml	0	0	0	0
I alt	30	0	0	30

Bemærk! Den lave kvantificeringsgrænse er 34,5 IE/ml for cobas® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen.

IgG = immunoglobulin G.

Konklusion

cobas® CMV kvantificerer niveauet af CMV DNA i EDTA-plasma med god overensstemmelse med den FDA-godkendte TaqMan® CMV-test. Resultaterne af disse undersøgelser påviste den kliniske overensstemmelse for cobas® CMV med TaqMan® CMV-testen ved brug til behandlingsmonitorering hos organtransplanterede (SOT) patienter og i hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter.

Systemækvivalens/systemsammenligning

Systemækvivalensen for cobas® 5800, cobas® 6800 og cobas® 8800 Systems blev påvist via performance-undersøgelser.

Resultaterne, der er præsenteret i brugsanvisningen, understøtter tilsvarende ækvivalent performance for alle systemer.

Yderligere oplysninger

Vigtige testfunktioner

Prøvetype	EDTA-plasma
Mindste påkrævede prøvemængde	525 µl*
Prøvebehandlingsvolumen	350 µl
Analytisk sensitivitet	34,5 IE/ml
Lineært interval	34,5 IE/ml til 1E+07 IE/ml
Specificitet	100 %
Genotyper påvist	CMV glykoprotein B-genotype 1-4
Lægemiddelresistente CMV-prøver detekteret	CMV-prøver, der var resistente over for ganciclovir, valganciclovir, cidofovir og foscarnet

* Dødvolumen på 0,175 ml er identificeret for sekundære cobas omni-rør. Andre rør, der er kompatible med cobas® 5800/6800/8800 Systems (se brugerassistancen), kan have forskellig dødvolumen og kræve mere eller mindre minimumsvolumen.

Symboler

Følgende symboler anvendes på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabel 54 Symboler, der er anvendt ved Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Udstyr, der ikke er til patientnær test	 QS IU/PCR	QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
 SW	Hjælpesoftware		Udstyr, der ikke er til selvtest	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Tildelt interval (kopier/mL)		Distributør (Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)	 Site	Sted
 Assigned Range [IU/mL]	Tildelt interval (IE/mL)		Må ikke genbruges	 Procedure Standard	Standardprocedure
 EC REP	Autoriseret repræsentant i EF		Kvinder	 STERILE EO	Steriliseret med ethylenoxid
 BARCODE	Barkodedataark		Kun til evaluering af IVD-performance		Opbevares mørkt
 LOT	Batchkode	 GTIN	Global Trade Item Number		Temperaturbegrænsning
	Biologisk fare		Importør	 TDF	Testdefinitionsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik		Denne side op
	CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	 LLR	Nedre grænse for tildelt interval	 Procedure UltraSensitive	Ultrasensitive-procedure
 Collect Date	Prøvetagningsdato		Mænd	 UDI	Unik udstyrsidentifikation
	Se brugsanvisning		Producent	 ULR	Øvre grænse for tildelt interval
	Indeholder tilstrækkeligt til $<n>$ tests	 CONTROL -	Negativ kontrol	 Urine Fill Line	Urinpåfyldningslinje
 CONTENT	Indhold i pakning		Usteril	 Rx Only	Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
 CONTROL	Kontrol		Patientnavn		Sidste anvendelsesdato
	Fremstillingsdato		Patientnummer		
	Udstyr til patientnær test		Riv her		
	Udstyr til selvtest	 CONTROL +	Positiv kontrol		
		 QS copies / PCR	QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.		

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance):
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent og importør

Tabel 55 Producent og importør

Produceret i USA



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

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemærker og patenter

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referencer

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

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

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 2.0 04/2022	Opdateret til økonomiske aktører. Der er tilføjet oplysninger om cobas® 5800 System. Siden med harmoniserede symboler er opdateret. Prøveopbevaringsforhold er opdateret. Referencer er opdateret. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.
Doc Rev. 3.0 09/2022	Forside og tabel 2 og tabel 3 er opdateret med yderligere produktnumre (P/N) for kontrolkittene. Afsnittet Varemærker og patenter er opdateret, herunder også linket. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.

Du kan finde rapporten med oversigten over sikkerhed og performance ved hjælp af følgende link:

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