

cobas[®] **CMV**

Ποσοτική εξέταση νουκλεϊκών οξέων για χρήση στα συστήματα cobas[®] 5800/6800/8800

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

Για χρήση στο σύστημα cobas[®] 5800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Για χρήση στα συστήματα cobas[®] 6800/8800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 ή

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 ή

P/N: 09051554190

Πίνακας περιεχομένων

Προβλεπόμενη χρήση	5
Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης	5
Αντιδραστήρια και υλικά	8
Αντιδραστήρια και πρότυπα ελέγχου cobas® CMV	8
Αντιδραστήρια cobas omni για προετοιμασία δειγμάτων	11
Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων	12
Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για το σύστημα cobas® 5800	13
Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για τα συστήματα cobas® 6800/8800	14
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800	15
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800	15
Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται	16
Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού	17
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	17
Χειρισμός αντιδραστηρίων.....	17
Ορθή εργαστηριακή πρακτική.....	18
Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων	18
Δείγματα	19
Οδηγίες χρήσης	21
Σημειώσεις διαδικασίας	21
Εκτέλεση του cobas® CMV στο σύστημα cobas® 5800	21
Εκτέλεση του cobas® CMV στα συστήματα cobas® 6800/8800	22
Αποτελέσματα.....	23
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	23
Αποτελέσματα ορών ελέγχου στο σύστημα cobas® 5800	23
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	24
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων	25
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	25
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	26
Περιορισμοί της διαδικασίας.....	26

Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων 27

Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα cobas® 6800/8800	27
Όριο ανίχνευσης (LoD).....	27
Εύρος γραμμικότητας.....	28
Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου.....	29
Επαλήθευση γονότυπου.....	29
Επαλήθευση ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV.....	30
Ειδικότητα	31
Αναλυτική ειδικότητα	32
Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες.....	32
Απόδοση σε σύγκριση με την εξέταση COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test	33
Αστοχία συστήματος.....	34
Διασταυρούμενη μόλυνση	34

Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης που διενεργήθηκε στα συστήματα cobas® 6800/8800..... 35

Κλινική αναπαραγωγιμότητα.....	35
Αξιολόγηση κλινικής απόδοσης: πληθυσμός που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT)	37
Κλινική συμφωνία στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT).....	38
Συμφωνία κατά την αρχική αξιολόγηση.....	38
Ανάλυση υποχώρησης ανά ημέρα	42
Συνολική συμφωνία μεταξύ διαφορετικών επιπέδων ιικού φορτίου	45
Σύγκριση μεθόδων στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων	49
Συστηματικό σφάλμα στα επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου.....	53
Μέση κατά ζεύγη διαφορά.....	54
Επιτρεπόμενη συνολική διαφορά (ATD)	55
Συμφωνία με αρνητικά δείγματα	58
Αξιολόγηση κλινικής απόδοσης: πληθυσμός που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (H SCT)	59

Κλινική συμφωνία στον πληθυσμό HSCT	60
Σύγκριση μεθόδων στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων	70
Συμπέρασμα	80
Ισοδυναμία συστήματος / σύγκριση συστήματος	80
Πρόσθετες πληροφορίες.....	81
Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης	81
Σύμβολα.....	82
Τεχνική υποστήριξη	83
Κατασκευαστής και εισαγωγέας.....	83
Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας.....	83
Copyright.....	83
Βιβλιογραφία.....	84
Αναθεώρηση εγγράφου	86

Προβλεπόμενη χρήση

Το **cobas**® CMV είναι μια *in vitro* εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων για την ποσοτικοποίηση του DNA του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε ανθρώπινο πλάσμα με EDTA.

Το **cobas**® CMV προορίζεται για χρήση ως βοήθημα για τη διάγνωση και διαχείριση του CMV σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων και σε λήπτες μοσχευμάτων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Η εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους συγκεκριμένους πληθυσμούς για την αξιολόγηση της ανάγκης έναρξης αντικής θεραπείας. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία κατά του CMV, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαδοχικές μετρήσεις DNA για την αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα από το **cobas**® CMV πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με όλα τα σχετικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης

Επιστημονικό υπόβαθρο

Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένα ιικό παθογόνο που ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών και είναι ευρέως διαδεδομένος σε κοινότητες παγκοσμίως.^{1,2} Σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές, οι λοιμώξεις από CMV είναι συχνά ασυμπτωματικές, αλλά η πρωτοπαθής λυτική λοίμωξη μπορεί να παρουσιαστεί ως σύνδρομο ομοιάζον με οξεία μονοπύρηνωση. Μετά την προσβολή από CMV, ο ιός συνήθως παραμένει ως δια βίου λανθάνουσα λοίμωξη που μπορεί να επανενεργοποιείται περιοδικά. Τα μονοπύρηννα κύτταρα μυελοειδούς σειράς (αλλά όχι λεμφοκύτταρα) του περιφερικού αίματος και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται ως οι κυριότερες εστίες της μόλυνσης από CMV.³ Ο CMV παραμένει σε λανθάνον στάδιο σε μονοκύτταρα/μακροφάγα στους ανθρώπους.² Τα άτομα με λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να αποβάλλουν ασυμπτωματικά τον ιό στα σωματικά τους υγρά (π.χ. ούρα, σίελο) και με αυτό τον τρόπο να μολύνουν άλλους. Τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, των ληπτών μοσχευμάτων και των ασθενών με AIDS, διατρέχουν συνήθως υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη σοβαρών πρωτοπαθών λοιμώξεων από CMV ή για επανενεργοποιήσεις του λανθάνοντα CMV που οδηγούν σε υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας.⁴ Οι σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου από CMV περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα, πολυρριζοπάθεια, γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα, οισοφαγίτιδα, εντεροκολίτιδα, παγκρεατίτιδα, νεφρίτιδα, απόρριψη οργάνου δότη, πνευμονίτιδα και ιογενές σύνδρομο CMV.⁵⁻⁷

Οι τρέχουσες γνώσεις μας σχετικά με τις κλινικά σημαντικές τιμές κατωφλίου για την ανάπτυξη της νόσου CMV προέρχονται από διάφορες μελέτες που διενεργήθηκαν με τη χρήση διαφορετικών τεχνολογιών, πληθυσμών μελέτης και τελικών σημείων.⁸⁻¹³ Γενικά, τα υψηλότερα ικά φορτία συνδέονται στενότερα με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου CMV. Η σχέση μεταξύ ιαμίας και νόσου είναι σιγμοειδής, δηλ. ο κίνδυνος νόσου CMV αυξάνεται σημαντικά όταν το ικό φορτίο CMV φτάσει σε «κρίσιμα επίπεδα τιμής κατωφλίου». Για παράδειγμα, κατά τη χρήση εργαστηριακής ανάλυσης DNA του CMV σε ολικό αίμα για τον έλεγχο ληπτών ηπατικών μοσχευμάτων, η κρίσιμη τιμή κατωφλίου ήταν $\geq 5 \log_{10}$ αντίγραφα/mL DNA του CMV.¹¹ Σε ασθενείς με HIV/AIDS, τα επίπεδα DNA του CMV συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο νόσου CMV και τη γενική θνησιμότητα.¹⁴⁻¹⁷

Ωστόσο, οι τρέχουσες εργαστηριακές μέθοδοι ποσοτικοποίησης του DNA του CMV περιορίζονται από την έλλειψη τυποποιημένων αποτελεσμάτων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας μεταξύ εργαστηρίων και μεταξύ αναλύσεων.¹⁸ Η επικύρωση της αναπαραγωγιμότητας του ιικού φορτίου του DNA του CMV είναι κρίσιμη για τη διασφάλιση της συνέπειας των αποτελεσμάτων για τη διαχείριση ασθενών με νόσο CMV. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται στην ακρίβεια των εξετάσεων PCR υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές στις μετρήσεις ιικού φορτίου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τριπλάσιες ($0,5 \log_{10}$) ώστε να αντιπροσωπεύουν βιολογικά σημαντικές μεταβολές. Καθώς η μεταβλητότητα είναι μεγαλύτερη στις χαμηλές συγκεντρώσεις, όταν οι τιμές τίτλου είναι κοντά στο κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης της ανάλυσης, οι μεταβολές του ιικού φορτίου ενδέχεται να πρέπει να είναι μεγαλύτερες από πενταπλάσιες ($0,7 \log_{10}$) ώστε να θεωρούνται σημαντικές.¹⁰

Παρότι η ακριβής τιμή κατωφλίου αποτελεί ακόμη αντικείμενο διαφωνίας λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ αναλύσεων, η έννοια της κρίσιμης τιμής κατωφλίου φαίνεται έγκυρη και έχει αναφερθεί σε μελέτες φυσικού ιστορικού που δείχνουν ότι οι υψηλότερες τιμές ιικού φορτίου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου CMV.⁸⁻¹² Μία μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η εξέταση COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR Test προσδιόρισε μια τιμή ορίου για πρόβλεψη της νόσου μεταξύ 2.000 και 5.000 αντιγράφων/mL σε οροθετικούς για CMV λήπτες ηπατικού μοσχεύματος.¹⁰

Σκεπτικό για την εξέταση NAT

Οι εργαστηριακές μέθοδοι για τη διάγνωση της διάχυτης λοίμωξης και της ενεργού σπλαγχνικής νόσου για τον CMV στον άνθρωπο περιλαμβάνουν απομόνωση του ιού με καλλιέργεια λευκοκυττάρων περιφερικού αίματος (PBL), ιστολογικές εξετάσεις σε υλικά βιοψιών, ορολογικές μεθόδους, ανάλυση αντιγοναιμίας pp65 και ανίχνευση του DNA του CMV με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).¹⁹ Η ορολογική κατάσταση είναι σημαντική μόνο για τον προσδιορισμό του εάν ένας ασθενής έχει μολυνθεί παλαιότερα με CMV και διατρέχει κίνδυνο επανενεργοποίησης. Οι μέθοδοι καλλιέργειας έχουν χαμηλή προγνωστική αξία, απαιτούν χρόνο εξαγωγής αποτελεσμάτων μεγαλύτερο από 48 ώρες και έχουν περιορισμένη χρήση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η ανάλυση αντιγοναιμίας pp65 είναι μια εντατική διαδικασία που απαιτεί την επεξεργασία του αίματος εντός 6 ωρών από τη συλλογή του λόγω της μείωσης της αντιγοναιμίας κατά την αποθήκευση.²⁰ Η ανάλυση pp65 είναι επίσης δύσκολο να εκτελεστεί σε ασθενείς με ουδετεροπενία. Η άμεση ανίχνευση του DNA του CMV με μεθόδους PCR σε πραγματικό χρόνο προσφέρει δυνητικά μεγάλο δυναμικό εύρος, ακρίβεια και υψηλή ευαισθησία.

Επεξήγηση της εξέτασης

Η εξέταση cobas® CMV είναι μια ποσοτική εξέταση που εκτελείται στα συστήματα cobas® 5800, cobas® 6800 και cobas® 8800. Η εξέταση cobas® CMV επιτρέπει την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση του DNA του CMV σε πλάσμα με EDTA από ασθενείς με λοίμωξη. Το ιικό φορτίο ποσοτικοποιείται έναντι ενός προτύπου ποσοτικοποίησης DNA (DNA-QS) που δεν ανήκει στον CMV, το οποίο εισάγεται σε κάθε δείγμα κατά την επεξεργασία των δειγμάτων. Το DNA-QS λειτουργεί επίσης ως μέσο παρακολούθησης ολόκληρης της διαδικασίας προετοιμασίας των δειγμάτων και της διαδικασίας ενίσχυσης με PCR. Επιπλέον, η εξέταση χρησιμοποιεί τρεις εξωτερικούς ορούς ελέγχου: έναν θετικό υψηλού τίτλου, έναν θετικό χαμηλού τίτλου και έναν αρνητικό ορό ελέγχου. Οι εξωτερικοί οροί ελέγχου θετικού υψηλού τίτλου και χαμηλού θετικού τίτλου παρασκευάζονται με αραιώση από υλικό αποθέματος με τίτλο που διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον CMV. Κάθε παρτίδα κιτ ενίσχυσης/ανίχνευσης είναι βαθμονομημένη ώστε να διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον CMV.

Βασικές αρχές της διαδικασίας

Το **cobas**® CMV βασίζεται σε μια πλήρως αυτοματοποιημένη προετοιμασία δειγμάτων (εκχύλιση και καθαρισμός νουκλεϊκών οξέων), η οποία ακολουθείται από ενίσχυση με PCR και ανίχνευση. Το σύστημα **cobas**® 5800 είναι σχεδιασμένο ως ένα ολοκληρωμένο όργανο. Τα συστήματα **cobas**® 6800/8800 αποτελούνται από τη μονάδα παροχής δειγμάτων, τη μονάδα μεταφοράς, τη μονάδα επεξεργασίας και τη μονάδα ανάλυσης. Η αυτοματοποιημένη διαχείριση δεδομένων πραγματοποιείται από το λογισμικό των συστημάτων **cobas**® 5800 ή **cobas**® 6800/8800, το οποίο ταξινομεί τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων ως «Target Not Detected» (Δεν ανιχνεύθηκε στόχος), «CMV DNA detected» (Ανιχνεύθηκε DNA CMV) < LLoQ (κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης), «CMV DNA detected» (Ανιχνεύθηκε DNA CMV) > ULoQ (ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης) ή μια τιμή στο γραμμικό εύρος της ανάλυσης $LLoQ < x < ULoQ$. Μπορείτε να προβάλετε τα αποτελέσματα απευθείας στην οθόνη του συστήματος, να τα εξαγάγετε ή να τα εκτυπώσετε με τη μορφή αναφοράς.

Το νουκλεϊκό οξύ εκχυλίζεται ταυτόχρονα από τα δείγματα των ασθενών και τα μόρια του πρόσθετου προτύπου ποσοτικοποίησης λDNA-QS. Συνοπτικά, με την προσθήκη πρωτεΐνης και αντιδραστηρίου λύσης στο δείγμα, αποδεσμεύεται ιικό νουκλεϊκό οξύ. Το αποδεσμευμένο νουκλεϊκό οξύ δεσμεύεται στην επιφάνεια από πυρίτιο των πρόσθετων μαγνητικών σωματιδίων γυαλιού. Οι μη δεσμευμένες ουσίες και τυχόν προσμειξεις, όπως η μετουσιωμένη πρωτεΐνη, τα κυτταρικά υπολείμματα και πιθανοί αναστολείς της PCR απομακρύνονται σε επόμενα βήματα χρησιμοποιώντας ρυθμιστικό διάλυμα έκπλυσης. Το κεκαθαρισμένο νουκλεϊκό οξύ εκλύεται από τα σωματίδια γυαλιού με ρυθμιστικό διάλυμα έκλυσης σε αυξημένη θερμοκρασία.

Η επιλεκτική ενίσχυση του νουκλεϊκού οξέος-στόχου από το δείγμα επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών για τον ιό-στόχο εκκινητών πρόσθιας και αντίστροφης φοράς που επιλέγονται από περιοχές υψηλού βαθμού συντήρησης του γονιδίου DNA πολυμεράσης (UL54) του CMV. Η επιλεκτική ενίσχυση του DNA-QS επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών για κάθε αλληλουχία εκκινητών πρόσθιας και αντίστροφης φοράς, οι οποίοι επιλέγονται έτσι ώστε να μην έχουν ομολογία με το γονιδίωμα του CMV. Για την ενίσχυση χρησιμοποιείται ένα θερμοσταθερό ένζυμο, η DNA πολυμεράση. Οι αλληλουχίες-στόχοι και η αλληλουχία DNA-QS ενισχύονται ταυτόχρονα με τη χρήση ενός γενικού προφίλ PCR για την ενίσχυση, με προκαθορισμένα βήματα θερμοκρασίας και προκαθορισμένο αριθμό κύκλων. Το κύριο μίγμα περιλαμβάνει τριφωσφορική δεοξουριδίνη (dUTP), αντί για τριφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTTP), η οποία είναι ενσωματωμένη στο νεοσυντιθέμενο DNA (αμπλικόνιο).²¹⁻²³ Τυχόν μολυσματικό αμπλικόνιο από προηγούμενες αναλύσεις PCR εξαλείφεται από το ένζυμο AmpErase, το οποίο περιλαμβάνεται στο μίγμα PCR, όταν θερμανθεί στο πρώτο βήμα θερμοκυκλοποίησης. Ωστόσο, το νεοσυντιθέμενο αμπλικόνιο δεν καταστρέφεται, καθώς το ένζυμο AmpErase αδρανοποιείται μόλις εκτεθεί σε θερμοκρασίες πάνω από 55 °C.

Το κύριο μίγμα **cobas**® CMV περιλαμβάνει έναν ιχνηθέτη ανίχνευσης ειδικό για τις αλληλουχίες-στόχο του CMV και έναν για το DNA-QS. Οι ιχνηθέτες επισημαίνονται με ειδικές για τον στόχο φθορίζουσες χρωστικές αναφορές που επιτρέπουν την ταυτόχρονη ανίχνευση του CMV-στόχου και του DNA-QS σε δύο διαφορετικά κανάλια-στόχο.^{24, 25} Το σήμα φθορισμού των άθικτων ιχνηθετών καταστέλλεται από τη χρωστική αποσβέστη. Κατά το στάδιο ενίσχυσης μέσω PCR, ο υβριδισμός του ιχνηθέτη στα ειδικά μονόκλινα DNA-μήτρες οδηγεί στην πέψη από την 5' προς 3' δράση της νουκλεάσης της DNA πολυμεράσης, με αποτέλεσμα τον διαχωρισμό των χρωστικών αναφορών και παρεμπόδισης και τη δημιουργία σήματος φθορισμού. Με κάθε κύκλο PCR, δημιουργούνται αυξανόμενες ποσότητες διασπασμένων ιχνηθετών και παράλληλα αυξάνεται το συνολικό σήμα της χρωστικής αναφοράς (reporter). Η ανίχνευση και η διάκριση των προϊόντων PCR σε πραγματικό χρόνο επιτυγχάνεται με τη μέτρηση του φθορισμού των αποδεσμευμένων χρωστικών αναφορών για τους ικούς στόχους και το DNA-QS.

Αντιδραστήρια και υλικά

Αντιδραστήρια και πρότυπα ελέγχου cobas® CMV

Τα υλικά που παρέχονται για το cobas® CMV αναγράφονται στον Πίνακα 1. Τα απαιτούμενα υλικά, τα οποία όμως δεν παρέχονται, αναγράφονται στον Πίνακα 2 έως τον Πίνακα 4, τον Πίνακα 8 και τον Πίνακα 9.

Ανατρέξτε στην ενότητα **Αντιδραστήρια και υλικά** και στην ενότητα **Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού** για πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους από το προϊόν.

Πίνακας 1 cobas® CMV (CMV)

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C
κασέτα 192 εξετάσεων (P/N 09040897190)





Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ 192 εξετάσεις
Διάλυμα πρωτεΐνωσης (PASE)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, < 0,05% EDTA, χλωριούχο ασβέστιο, οξικό ασβέστιο, 8% πρωτεΐνωση, γλυκερόλη EUH210: Δελτίο δεδομένων ασφαλείας παρέχεται εφόσον ζητηθεί. EUH208: Περιέχει σουμπιλισίνη. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.	22,3 mL
Πρότυπο ποσοτικοποίησης DNA (DNA-QS)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% κατασκευή DNA χωρίς CMV που περιέχει περιοχή δέσμευσης εκκινητή χωρίς CMV και μια μοναδική περιοχή ικνυθέτη (μη μολυσματικό DNA), < 0,002% Poly rA RNA (συνθετικό), < 0,1% αζίδιο του νατρίου	21,2 mL
Ρυθμιστικό διάλυμα έκλουσης (EB)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,2% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ	21,2 mL
Αντιδραστήριο κύριου μίγματος 1 (MMX-R1)	Οξικό μαγγάνιο, υδροξειδίο του καλίου, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	7,5 mL
Αντιδραστήριο κύριου μίγματος CMV 2 (CMV MMX-R2)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tricine, οξικό κάλιο, < 18% διμεθυλοσουλφοξειδίο, γλυκερόλη, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% ανοδικοί και καθοδικοί εκκινητές CMV, < 0,01% εκκινητές πρόσθιας και αντίστροφης φοράς προτύπου ποσοτικοποίησης, < 0,01% ολιγονουκλεοτιδικό ικνυθέτες με φθορίζουσα σήμανση ειδική για τον CMV και το CMV πρότυπο ποσοτικοποίησης, < 0,01% ολιγονουκλεοτιδικό απταμερές, < 0,01% DNA πολυμεράση Z05D, < 0,10% ένζυμο (μικροβιακό) AmpErase (ουρακίλο-N-γλυκοζυλάση), < 0,1% αζίδιο του νατρίου	9,7 mL

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

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα cobas® 5800 (P/N 09040919190)

Για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800 (P/N 07001037001 και P/N 09040919190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφάλειας*
Θετικός Ορός Ελέγχου Χαμηλής Συγκέντρωσης CMV (CMV L(+))C)	< 0,001% συνθετικό (πλασμίδιο) DNA του CMV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου Lambda, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη ανιχνεύσιμο DNA του CMV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Ar. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Ar. EC 220-239-6] (3:1).
Θετικός Ορός Ελέγχου Υψηλής Συγκέντρωσης CMV (CMV H(+))C)	< 0,001% συνθετικό (πλασμίδιο) DNA του CMV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου Lambda, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη ανιχνεύσιμο DNA του CMV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Ar. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Ar. EC 220-239-6] (3:1).

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.



** Επικίνδυνη ουσία.

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

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα cobas® 5800 (P/N 09051554190)

Για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800 (P/N 07002220190 και P/N 09051554190)


Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφάλειας*
Αρνητικός ορός ελέγχου φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος (NHP-NC)	Φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη αντιδρών σύμφωνα με εγκεκριμένες εξετάσεις για αντισώματα έναντι του HCV, αντισώματα έναντι του HIV-1/2, HBsAg και αντισώματα έναντι του HBc. Μη ανιχνεύσιμο RNA του HIV-1, RNA του HIV-2, RNA του HCV και HBV-DNA με μεθόδους PCR < 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	16 mL (16 × 1 mL)	  <p>ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P272: Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από τον χώρο εργασίας. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Αρ. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Αρ. EC 220-239-6] (3:1).</p>

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

** Επικίνδυνη ουσία.

Αντιδραστήρια cobas omni για προετοιμασία δειγμάτων

Πίνακας 4 Αντιδραστήρια **cobas omni** για προετοιμασία δειγμάτων

Αντιδραστήρια	Συστατικά αντιδραστηρίου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφάλειας*
cobas omni MGP Reagent (MGP) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997546190)	Μαγνητικά σωματίδια γυαλιού, ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	480 εξετάσεις	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997511190)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	4 × 875 mL	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (κ.β.) θειοκυανική γουανιδίνη**, 5% (κ.ό.) πολυδοκανόλη**, 2% (κ.ό.) διθειοθρεϊτόλη, δισόξινο κιτρικό νάτριο ΕUH032: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια.	4 × 875 mL	 <p>ΚΙΝΔΥΝΟΣ</p> <p>H302 + H332: Επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης ή εισπνοής. H314: Προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια / προστατευτικά ενδύματα / μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια / πρόσωπο. P303 + P361 + P353: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό. P304 + P340 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή. Καλέστε το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ / γιατρό. P305 + P351 + P338 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε. Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ / γιατρό. 593-84-0 Θειοκυανική γουανιδίνη 9002-92-0 Πολυδοκανόλη 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-διμερκαπτοβουτανο-2,3-διόλη</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Αποθηκεύστε στους 15–30 °C (P/N 06997503190)	Διένυδρο κιτρικό νάτριο, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ	4,2 L	Δεν εφαρμόζεται

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

** Επικίνδυνη ουσία ή μίγμα

Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων

Η φύλαξη και ο χειρισμός των αντιδραστηρίων θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με όσα αναφέρει ο Πίνακας 5, ο Πίνακας 6 και ο Πίνακας 7.

Όταν τα αντιδραστήρια δεν είναι φορτωμένα στα συστήματα **cobas**® 5800 ή **cobas**® 6800/8800, φυλάξτε τα στην αντίστοιχη θερμοκρασία, όπως αναφέρει ο Πίνακας 5.

Πίνακας 5 Φύλαξη αντιδραστηρίων (όταν το αντιδραστήριο δεν είναι τοποθετημένο στο σύστημα)

Αντιδραστήριο	Θερμοκρασία φύλαξης
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

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για το σύστημα cobas® 5800

Τα αντιδραστήρια που τοποθετούνται στο σύστημα cobas® 5800 φυλάσσονται στις κατάλληλες θερμοκρασίες και η λήξη τους παρακολουθείται από το σύστημα. Το σύστημα επιτρέπει τη χρήση αντιδραστηρίων μόνο αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις που αναφέρει ο Πίνακας 6. Το σύστημα αποτρέπει αυτόματα τη χρήση αντιδραστηρίων που έχουν λήξει. Πίνακας 6 επιτρέπει στον χρήστη να κατανοήσει τις προϋποθέσεις χειρισμού των αντιδραστηρίων που επιβάλλει το σύστημα cobas® 5800.

Πίνακας 6 Προϋποθέσεις λήξης αντιδραστηρίων που επιβάλλονται από το σύστημα cobas® 5800

Αντιδραστήριο	Ημερομηνία λήξης κιτ	Σταθερότητα ανοιγμένου κιτ	Αριθμός αναλύσεων για τις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κιτ	Σταθερότητα επί του οργάνου
cobas® CMV	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	90 ημέρες από την πρώτη χρήση	Έως 40 αναλύσεις	Έως 36 ημέρες**
cobas® CMV Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται*	Δεν εφαρμόζεται	Έως 36 ημέρες**
cobas® NHP Negative Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται*	Δεν εφαρμόζεται	Έως 36 ημέρες**
cobas omni Lysis Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni MGP Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Wash Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται

* Αντιδραστήρια μίας χρήσης

** Ο χρόνος υπολογίζεται από την πρώτη φορά κατά την οποία το αντιδραστήριο τοποθετείται στο σύστημα cobas® 5800.

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Τα αντιδραστήρια που τοποθετούνται στα συστήματα cobas® 6800/8800 φυλάσσονται στις κατάλληλες θερμοκρασίες και η λήξη τους παρακολουθείται από το σύστημα. Τα συστήματα cobas® 6800/8800 επιτρέπουν τη χρήση αντιδραστηρίων μόνο αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις που αναφέρει ο Πίνακας 7. Το σύστημα αποτρέπει αυτόματα τη χρήση αντιδραστηρίων που έχουν λήξει. Ο Πίνακας 7 βοηθά τον χρήστη να κατανοήσει τις προϋποθέσεις χειρισμού των αντιδραστηρίων που επιβάλλουν τα συστήματα cobas® 6800/8800.

Πίνακας 7 Προϋποθέσεις λήξης αντιδραστηρίων που επιβάλλονται από τα συστήματα cobas® 6800/8800

Αντιδραστήριο	Ημερομηνία λήξης κιτ	Σταθερότητα ανοιγμένου κιτ	Αριθμός αναλύσεων για τις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κιτ	Σταθερότητα επί του οργάνου (αθροιστικός χρόνος επί του οργάνου εκτός ψυγείου)
cobas® CMV	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	90 ημέρες από την πρώτη χρήση	Έως 40 αναλύσεις	Έως 40 ώρες
cobas® CMV Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται*	Δεν εφαρμόζεται	Έως 8 ώρες
cobas® NHP Negative Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται*	Δεν εφαρμόζεται	Έως 10 ώρες
cobas omni Lysis Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni MGP Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Wash Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση**	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται

* Αντιδραστήριο μίας χρήσης.

** Ο χρόνος υπολογίζεται από την πρώτη φορά κατά την οποία το αντιδραστήριο τοποθετείται στα συστήματα cobas® 6800/8800.

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800

Πίνακας 8 Υλικό και αναλώσιμα για χρήση στο σύστημα cobas® 5800

Υλικό	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 1 mL	04639642001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 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
Σάκος στερεών αποβλήτων	07435967001
ή	ή
Σακούλα στερεών αποβλήτων με ένθετο	08030073001

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Πίνακας 9 Υλικό και αναλώσιμα για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800

Υλικό	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
Σάκος στερεών αποβλήτων και Δοχείο στερεών αποβλήτων	07435967001 και 07094361001
ή	ή
Σάκος στερεών αποβλήτων με ένθετο και συρτάρι κιτ	08030073001 και 08387281001

Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται

Το λογισμικό συστήματος **cobas**® 5800 και το πακέτο ανάλυσης **cobas**® CMV για το σύστημα **cobas**® 5800 θα εγκατασταθούν στο όργανο **cobas**® 5800. Το λογισμικό Διαχειριστή Δεδομένων και ο Η/Υ για το σύστημα **cobas**® 5800 θα παρέχονται με το σύστημα.

Το λογισμικό **cobas**® 6800/8800 και το πακέτο ανάλυσης **cobas**® CMV πρέπει να εγκατασταθούν στο(α) όργανο(α). Ο διακομιστής πύλης οργάνου Instrument Gateway (IG) παρέχεται μαζί με το σύστημα.

Πίνακας 10 Όργανα

Εξοπλισμός	P/N
Σύστημα cobas ® 5800	08707464001
Σύστημα cobas ® 6800 (με δυνατότητα μετακίνησης προαιρετικά)	05524245001 και 06379672001
Σύστημα cobas ® 6800 (σταθερό)	05524245001 και 06379664001
Σύστημα cobas ® 8800	05412722001
Μονάδα παροχής δειγμάτων	06301037001

Για επιπρόσθετες πληροφορίες, ανατρέξτε στη Βοήθεια χρήστη ή/και στους Οδηγούς χρήσης του συστήματος **cobas**® 5800 ή των συστημάτων **cobas**® 6800/8800

Σημείωση: Για έναν λεπτομερή κατάλογο παραγγελιών για κύρια και δευτερογενή σωληνάρια δειγμάτων, υποδοχείς δειγμάτων, υποδοχείς για φραγμένα ακροφύσια και δίσκους υποδοχών που είναι αποδεκτοί για τα όργανα, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.

Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όπως συμβαίνει με όλες τις διαδικασίες εξέτασης, η ορθή εργαστηριακή πρακτική είναι απαραίτητη για τη σωστή εκτέλεση αυτής της ανάλυσης. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας της παρούσας εξέτασης, θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί, ώστε να αποφευχθεί η επιμόλυνση των αντιδραστηρίων και των μιγμάτων ενίσχυσης.

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Το **cobas®** CMV δεν έχει αξιολογηθεί για τη χρήση του ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του CMV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος.
- Όλα τα δείγματα ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μολυσματικά και ο χειρισμός τους να γίνεται με ορθές εργαστηριακές διαδικασίες, όπως αυτές περιγράφονται στην τεκμηρίωση Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories και στο έγγραφο CLSI M29-A4.^{26, 27} Η διαδικασία αυτή πρέπει να εκτελείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στον χειρισμό μολυσματικών υλικών και τη χρήση του **cobas®** CMV και των συστημάτων **cobas®** 5800/6800/8800.
- Όλα τα υλικά ανθρώπινης προέλευσης πρέπει να θεωρούνται εν δυνάμει μολυσματικά και ο χειρισμός τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις γενικές προφυλάξεις. Σε περίπτωση διάχυσης υγρών, απολυμάνετε αμέσως με φρέσκο διάλυμα 0,6% υποχλωριώδους νατρίου σε απεσταγμένο ή αποιονισμένο νερό (αραιώστε λευκαντικό οικιακής χρήσης σε αναλογία 1:10) ή ακολουθήστε τις κατάλληλες διαδικασίες του κέντρου σας.
- Το **cobas®** CMV Control Kit και **cobas®** NHP Negative Control Kit περιέχουν πλάσμα προερχόμενο από ανθρώπινο αίμα. Το υλικό προέλευσης ελέγχθηκε με μεθόδους PCR και επέδειξε μη ανιχνεύσιμο DNA του CMV. Καμία γνωστή μέθοδος εξέτασης δεν διασφαλίζει απόλυτα ότι τα προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα δεν μεταδίδουν μολυσματικούς παράγοντες.
- **Μην καταψύχετε ολικό αίμα ή τυχόν δείγματα που φυλάσσονται σε πρωτογενή σωληνάρια.**
- Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα απαιτούμενα αναλώσιμα υλικά για τη διασφάλιση της βέλτιστης απόδοσης της εξέτασης.
- Κατόπιν αιτήματος, διατίθενται Δελτία Δεδομένων Ασφάλειας (SDS) από τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις διαδικασίες και τις οδηγίες, ούτως ώστε να βεβαιωθείτε ότι η εξέταση εκτελείται σωστά. Οποιαδήποτε απόκλιση από τις διαδικασίες και τις οδηγίες μπορεί να επηρεάσει τη βέλτιστη απόδοση της εξέτασης.
- Αν η επιμόλυνση των δειγμάτων δεν τεθεί αποτελεσματικά υπό έλεγχο κατά τη διάρκεια του χειρισμού και της επεξεργασίας των δειγμάτων, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.
- Ενημερώστε την τοπική αρμόδια αρχή για οποιαδήποτε σοβαρά συμβάντα που μπορεί να προκύψουν κατά τη χρήση αυτής της ανάλυσης.

Χειρισμός αντιδραστηρίων

- Ο χειρισμός όλων των αντιδραστηρίων, ορών ελέγχου και δειγμάτων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των δειγμάτων ή των ορών ελέγχου.
- Πριν από τη χρήση, ελέγχετε οπτικά κάθε κασέτα αντιδραστηρίου, αραιωτικό, αντιδραστήριο λύσης και αντιδραστήριο πλύσης, για να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις διαρροής. Εάν παρατηρήσετε ενδείξεις διαρροής, μη χρησιμοποιήσετε τα συγκεκριμένα υλικά για την εξέταση.

- Το **cobas omni** Lysis Reagent περιέχει θειοκυανική γουανιδίνη, μια δυνητικά επικίνδυνη χημική ουσία. Αποφεύγετε την επαφή των αντιδραστηρίων με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού, διαφορετικά μπορεί να προκληθούν εγκαύματα.
- Τα κιτ εξέτασης **cobas®** CMV, το **cobas omni** MGP Reagent και το **cobas omni** Specimen Diluent περιέχουν αζίδιο του νατρίου ως συντηρητικό. Αποφεύγετε την επαφή των αντιδραστηρίων με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού, διαφορετικά μπορεί να προκληθούν εγκαύματα. Εάν τα αντιδραστήρια αυτά χυθούν, αραιώστε με νερό πριν σκουπίσετε τη διαρροή.
- Μην αφήσετε το **cobas omni** Lysis Reagent, που περιέχει θειοκυανική γουανιδίνη, να έρθει σε επαφή με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (λευκαντικό). Το μίγμα αυτό μπορεί να παράγει ένα ιδιαίτερα τοξικό αέριο.
- Η απόρριψη όλων των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με δείγματα και αντιδραστήρια θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς, περιφερειακούς και τοπικούς κανονισμούς.

Ορθή εργαστηριακή πρακτική

- Μην εκτελείτε αναρρόφηση με πιπέτα από το στόμα.
- Απαγορεύεται η κατανάλωση τροφίμων και ποτών και το κάπνισμα στους καθορισμένους χώρους εργασίας.
- Φοράτε εργαστηριακά γάντια, εργαστηριακές ποδιές και προστατευτικά γυαλιά όταν χειρίζεστε δείγματα και αντιδραστήρια. Θα πρέπει να αλλάζετε γάντια μεταξύ του χειρισμού δειγμάτων και του χειρισμού των κιτ **cobas®** CMV και των αντιδραστηρίων **cobas omni**, ώστε να αποφευχθεί τυχόν επιμόλυνση. Φροντίστε να μην μολυνθούν τα γάντια κατά τον χειρισμό των δειγμάτων και των ορών ελέγχου.
- Πλένετε καλά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό δειγμάτων και κιτ αντιδραστηρίων, καθώς και μετά την αφαίρεση των γαντιών.
- Καθαρίζετε καλά και απολυμαίνετε όλες τις επιφάνειες εργασίας του εργαστηρίου με φρέσκο διάλυμα 0,6% υποχλωριώδους νατρίου σε απεσταγμένο ή απιονισμένο νερό (αραιώστε λευκαντικό οικιακής χρήσης σε αναλογία 1:10). Στη συνέχεια, σκουπίστε την επιφάνεια με 70% αιθανόλη.
- Σε περίπτωση διαρροής υγρού πάνω στο όργανο **cobas®** 5800/6800/8800, ακολουθήστε τις οδηγίες στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων **cobas®** 5800 ή **cobas®** 6800/8800 όσον αφορά τον σωστό καθαρισμό και την απολύμανση της επιφάνειας του(ων) οργάνου(ων).

Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όλα τα δείγματα και οι οροί ελέγχου πρέπει να θεωρούνται μολυσματικά και ο χειρισμός τους πρέπει να γίνεται ανάλογα.

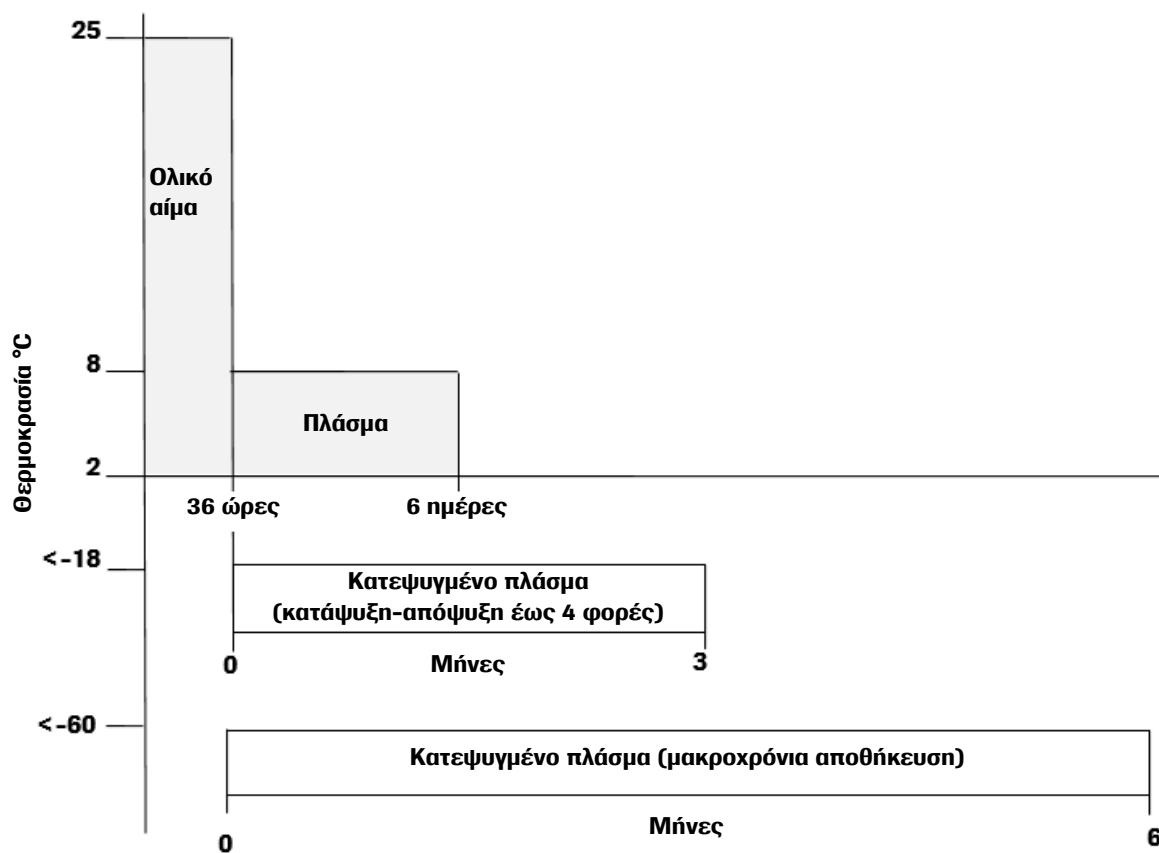
Φυλάσσετε όλα τα δείγματα στις προκαθορισμένες θερμοκρασίες.

Η σταθερότητα των δειγμάτων επηρεάζεται από υψηλές θερμοκρασίες.

Εάν χρησιμοποιείτε κατεψυγμένα δείγματα σε δευτερογενή σωληνάρια, φυλάξτε τα δείγματα σε θερμοκρασία δωματίου (15–30 °C) μέχρι να αποψυχθούν πλήρως και, στη συνέχεια, αναμίξτε για μικρό χρονικό διάστημα (π.χ. περιδινίστε για 3–5 δευτερόλεπτα) και φυγοκεντρίστε για να συλλέξετε όλο τον όγκο δείγματος στον πυθμένα του σωληναρίου.

Δείγματα

- Το ολικό αίμα θα πρέπει να συλλέγεται σε Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού. Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή του σωληναρίου συλλογής δείγματος. Ανατρέξτε στην Εικόνα 1.
- Το ολικό αίμα που έχει συλλεχθεί σε Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού μπορεί να φυλάσσεται ή/και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία 2–25 °C για έως 36 ώρες πριν από την προετοιμασία του πλάσματος. Η φυγοκέντρωση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Τα δείγματα πλάσματος που διαχωρίζονται από το ολικό αίμα εντός 24 ωρών από τη συλλογή μπορούν να φυλάσσονται ή/και να μεταφέρονται για έως 6 ημέρες σε θερμοκρασία 2–8 °C ή για έως 12 εβδομάδες σε θερμοκρασία -20 ± 2 °C. Για μακροπρόθεσμη αποθήκευση έως τους 6 μήνες, συνιστώνται θερμοκρασίες -75 ± 15 °C.
- Τα δείγματα πλάσματος παραμένουν σταθερά για έως και τέσσερις κύκλους κατάψυξης/απόψυξης όταν καταψύχονται σε θερμοκρασία ≤ -18 °C.
- Εάν τα δείγματα πρόκειται να μεταφερθούν, θα πρέπει να συσκευαστούν και να τοποθετηθούν ετικέτες σύμφωνα με τους ισχύοντες εθνικούς ή/και διεθνείς κανονισμούς που αφορούν τη μεταφορά δειγμάτων και αιτιολογικών παραγόντων.

Εικόνα 1 Συνθήκες φύλαξης δειγμάτων

Σημείωση: Το ολικό αίμα που έχει συλλεχθεί σε Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού μπορεί να φυλάσσεται ή/και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία 2–25 °C για έως 36 ώρες πριν από την προετοιμασία του πλάσματος, αλλά στη συνέχεια το διαχωρισμένο πλάσμα δεν μπορεί να φυλάσσεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και πρέπει να αναλύεται αμέσως.

Οδηγίες χρήσης

Σημειώσεις διαδικασίας

- Μην χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια της εξέτασης **cobas® CMV**, το **cobas® CMV Control Kit**, το **cobas® NHP Negative Control Kit** ή τα αντιδραστήρια **cobas omni** μετά την ημερομηνία λήξης τους.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε τα αναλώσιμα. Προορίζονται για μία μόνο χρήση.
- Για τη σωστή συντήρηση των οργάνων, ανατρέξτε στη Βοήθεια χρήστη ή/και στον Οδηγό χρήσης του συστήματος **cobas® 5800** ή των συστημάτων **cobas® 6800/8800**.

Εκτέλεση του **cobas® CMV** στο σύστημα **cobas® 5800**

Η εξέταση **cobas® CMV** μπορεί να εκτελεστεί με ελάχιστο όγκο δείγματος 525 µL, από τον οποίο υποβάλλονται σε επεξεργασία τα 350 µL με τη χρήση δευτερεύοντος σωληναρίου **cobas omni**. Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστήματος **cobas® 5800**. Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 2 Διαδικασία εξέτασης **cobas® CMV** στο σύστημα **cobas® 5800**

1	Συνδεθείτε στο σύστημα
2	<p>Τοποθετήστε τα δείγματα στο σύστημα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Φορτώστε τους υποδοχείς δειγμάτων στο σύστημα • Το σύστημα προετοιμάζεται αυτόματα • Δώστε εντολή εκτέλεσης εξετάσεων
3	<p>Αναπληρώστε τα αντιδραστήρια και τα αναλώσιμα όπως ζητείται από το σύστημα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοποθετήστε την(ις) κασέτα(τες) αντιδραστηρίου ειδικού για την εξέταση • Τοποθετήστε τους μικρούς υποδοχείς ορών ελέγχου • Τοποθετήστε τα ακροφύσια επεξεργασίας • Τοποθετήστε τα ακροφύσια έκλυσης • Τοποθετήστε τις πλάκες επεξεργασίας • Τοποθετήστε τις πλάκες υγρών αποβλήτων • Τοποθετήστε τις πλάκες ενίσχυσης • Τοποθετήστε την κασέτα MGP • Αναπληρώστε το αραιωτικό δείγματος • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο λύσης • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο πλύσης
4	Ξεκινήστε την ανάλυση επιλέγοντας το κουμπί «Start processing» (Έναρξη επεξεργασίας) στη διασύνδεση χρήστη. Όλες οι επακόλουθες εκτελέσεις θα ξεκινήσουν αυτόματα εφόσον δεν αναβληθούν χειροκίνητα
5	Δείτε και εξαγάγετε τα αποτελέσματα
6	<p>Αφαιρέστε και πωματίστε οποιαδήποτε σωληνάρια δείγματος πληρούν τις απαιτήσεις ελάχιστου όγκου εάν χρειάζονται για μελλοντική χρήση</p> <p>Καθαρίστε το όργανο:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αφαιρέστε τους κενούς μικρούς υποδοχείς ορών ελέγχου • Αφαιρέστε την(ις) κενή(ές) κασέτα(τες) αντιδραστηρίου ειδικού για την εξέταση • Αδειάστε το συρτάρι πλακών ενίσχυσης • Αδειάστε τα υγρά απόβλητα • Αδειάστε τα στερεά απόβλητα

Εκτέλεση του cobas® CMV στα συστήματα cobas® 6800/8800

Η εξέταση cobas® CMV μπορεί να εκτελεστεί με ελάχιστο όγκο δείγματος 525 µL, από τον οποίο υποβάλλονται σε επεξεργασία τα 350 µL με τη χρήση δευτερεύοντος σωληναρίου cobas omni. Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων cobas® 6800/8800. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 3 Διαδικασία cobas® CMV στα συστήματα cobas® 6800/8800

1	<p>Συνδεθείτε στο σύστημα Πατήστε Start για να ετοιμαστεί το σύστημα Δώστε εντολή εκτέλεσης εξετάσεων</p>
2	<p>Αναπληρώστε τα αντιδραστήρια και τα αναλώσιμα όπως ζητείται από το σύστημα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοποθετήστε την ειδική για την εξέταση κασέτα αντιδραστήριου • Τοποθετήστε τις κασέτες ορών ελέγχου • Τοποθετήστε τα ακροφύσια πιπέτας • Τοποθετήστε τις πλάκες επεξεργασίας • Τοποθετήστε το αντιδραστήριο MGP • Τοποθετήστε τις πλάκες ενίσχυσης • Αναπληρώστε το αραιωτικό δείγματος • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο λύσης • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο πλύσης
3	<p>Τοποθετήστε τα δείγματα στο σύστημα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοποθετήστε τις υποδοχές δειγμάτων και τους υποδοχείς φραγμένων ρυγχών στη μονάδα παροχής δειγμάτων • Επιβεβαιώστε ότι τα δείγματα έχουν γίνει αποδεκτά από τη μονάδα μεταφοράς
4	<p>Ξεκινήστε την ανάλυση πατώντας το κουμπί Start manually χειροκίνητης έναρξης στη διασύνδεση χρήστη ή ρυθμίστε αυτόματη έναρξη έπειτα από 120 λεπτά ή όταν η παρτίδα είναι πλήρης</p>
5	<p>Δείτε και εξαγάγετε τα αποτελέσματα</p>
6	<p>Αφαιρέστε και πωματίστε οποιαδήποτε σωληνάρια δείγματος πληρούν τις απαιτήσεις ελάχιστου όγκου εάν χρειάζονται για μελλοντική χρήση</p> <p>Καθαρίστε το όργανο:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αφαιρέστε τις κενές κασέτες ορών ελέγχου • Αδειάστε το συρτάρι πλακών ενίσχυσης • Αδειάστε τα υγρά απόβλητα • Αδειάστε τα στερεά απόβλητα

Αποτελέσματα

Το σύστημα **cobas**® 5800 και τα συστήματα **cobas**® 6800/8800 προσδιορίζουν αυτόματα τη συγκέντρωση του CMV DNA για τα δείγματα και τους ορούς ελέγχου. Η συγκέντρωση του CMV DNA εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες ανά χιλιοστόλιτρο (IU/mL).

Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στο σύστημα **cobas**® 5800

- Πραγματοποιείται επεξεργασία ενός αρνητικού ορού ελέγχου [(-) C] και δύο θετικών ορών ελέγχου, ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Χαμηλής Συγκέντρωσης [CMV L(+)]C] και ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Υψηλής Συγκέντρωσης [CMV H(+)]C], τουλάχιστον κάθε 72 ώρες και με κάθε νέα παρτίδα κιτ. Θετικοί ή/και αρνητικοί οροί ελέγχου μπορούν να προγραμματίζονται πιο συχνά βάσει των εργαστηριακών διαδικασιών ή/και των τοπικών κανονισμών.
- Στο λογισμικό ή/και στην αναφορά **cobas**® 5800, ελέγξτε εάν υπάρχουν ενδείξεις, καθώς και τα αντίστοιχά τους αποτελέσματα, για να διασφαλίσετε την εγκυρότητα του αποτελέσματος.

Το λογισμικό **cobas**® 5800 ακυρώνει αυτόματα τα αποτελέσματα, βάσει των αποτυχιών των αρνητικών και θετικών ορών ελέγχου.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το σύστημα **cobas**® 5800 θα παραδίδεται με τις προκαθορισμένες ρυθμίσεις εκτέλεσης για την ανάλυση σετ ορών ελέγχου (θετικούς και αρνητικούς) με κάθε εκτέλεση, αλλά μπορεί να διαμορφωθεί με προγραμματισμό μικρότερης συχνότητας έως κάθε 72 ώρες βάσει των εργαστηριακών διαδικασιών ή/και των τοπικών κανονισμών. Επικοινωνήστε με τον μηχανικό συντήρησης της Roche ή/και την τεχνική υποστήριξη πελατών της Roche για περισσότερες πληροφορίες.

Αποτελέσματα ορών ελέγχου στο σύστημα **cobas**® 5800

Τα αποτελέσματα των ορών ελέγχου παρουσιάζονται στο λογισμικό **cobas**® 5800, στην εφαρμογή «Controls» (Ελεγχοί).

- Οι οροί ελέγχου επισημαίνονται με «Valid» (Έγκυρο) στη στήλη «Control result» (Αποτέλεσμα ελέγχου) αν όλοι οι Στόχοι του ελέγχου αναφέρονται ως έγκυροι. Οι οροί ελέγχου επισημαίνονται με «Invalid» (Μη Έγκυρο) στη στήλη «Control result» αν όλοι ή ένας από τους Στόχους του ελέγχου αναφέρονται ως μη έγκυροι.
- Οι έλεγχοι που επισημαίνονται με «Invalid» εμφανίζουν μια ένδειξη στη στήλη «Flags» (Ενδείξεις). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον λόγο που ο ορός ελέγχου αναφέρεται μη έγκυρος, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για την ένδειξη, απεικονίζονται στην προβολή λεπτομερειών.
- Αν ένας από τους θετικούς ορούς ελέγχου δεν είναι έγκυρος, επαναλάβετε την εξέταση όλων των θετικών ορών ελέγχου και όλων των σχετιζόμενων δειγμάτων. Αν ο αρνητικός ορός ελέγχου δεν είναι έγκυρος, επαναλάβετε την εξέταση όλων των ορών ελέγχου και όλων των σχετιζόμενων δειγμάτων.

Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800

- Με κάθε παρτίδα, πραγματοποιείται επεξεργασία ενός αρνητικού ορού ελέγχου [(-) C] και δύο θετικών ορών ελέγχου, ενός θετικού ορού ελέγχου χαμηλής συγκέντρωσης [CMV L(+)]C και ενός θετικού ορού ελέγχου υψηλής συγκέντρωσης [CMV H(+)]C.
- Στο λογισμικό cobas® 6800/8800 ή/και στην αναφορά, ελέγξτε αν υπάρχουν ενδείξεις, καθώς και τα αντίστοιχα αποτελέσματα, για να διασφαλίσετε την εγκυρότητα της παρτίδας.
- Η παρτίδα θεωρείται έγκυρη όταν δεν εμφανίζονται ενδείξεις για τους τρεις ορούς ελέγχου, οι οποίοι περιλαμβάνουν έναν αρνητικό ορό ελέγχου και δύο θετικούς ορούς ελέγχου: CMV L(+)]C, CMV H(+)]C. Το αποτέλεσμα αρνητικού ορού ελέγχου εμφανίζεται ως (-) C και οι θετικοί οροί ελέγχου χαμηλής και υψηλής συγκέντρωσης εμφανίζονται ως CMV L(+)]C και CMV H(+)]C.

Το λογισμικό cobas® 6800/8800 ακυρώνει αυτόματα τα αποτελέσματα βάσει των αποτυχιών των αρνητικών και θετικών ορών ελέγχου.

Ενδείξεις ορών ελέγχου στα συστήματα cobas® 6800/8800

Πίνακας 11 Ενδείξεις ορών ελέγχου για αρνητικούς και θετικούς ορούς ελέγχου

Αρνητικός ορός ελέγχου	Ένδειξη	Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
(-) C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Μη έγκυρο	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογιζόμενου τίτλου για τον αρνητικό ορό ελέγχου δεν είναι αρνητικό.
Θετικός ορός ελέγχου	Ένδειξη	Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
CMV L (+) C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Μη έγκυρο	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογισμένου τίτλου για το θετικό ορό ελέγχου χαμηλής συγκέντρωσης δεν βρίσκεται εντός του καθορισμένου εύρους.
CMV H (+) C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Μη έγκυρο	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογισμένου τίτλου για το θετικό ορό ελέγχου υψηλής συγκέντρωσης δεν βρίσκεται εντός του καθορισμένου εύρους.

Εάν η παρτίδα δεν είναι έγκυρη, επαναλάβετε την εξέταση ολόκληρης της παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων και των ορών ελέγχου.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Για μια έγκυρη παρτίδα, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις στο λογισμικό ή/και στην αναφορά των λογισμικών των συστημάτων **cobas® 5800** και **cobas® 6800/8800**. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Μια έγκυρη παρτίδα μπορεί να περιλαμβάνει έγκυρα και άκυρα αποτελέσματα δειγμάτων.

Πίνακας 12 Αποτελέσματα στόχων για την ερμηνεία μεμονωμένων αποτελεσμάτων στόχων

Αποτελέσματα	Ερμηνεία
Target Not Detected	Δεν ανιχνεύτηκε CMV DNA. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «CMV not detected» (Δεν ανιχνεύθηκε CMV).
< Titer Min	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι κάτω από το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLoQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «CMV detected, less than (Titer Min)» (Ανιχνεύθηκε CMV, κάτω του [Ελάχ. τίτλος]). Ελάχ. τίτλος = 34,5 IU/mL
Titer	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι εντός του εύρους γραμμικότητας της ανάλυσης – ίσος ή μεγαλύτερος από την κατώτατη τιμή τίτλου και ίσος ή μικρότερος από την ανώτατη τιμή τίτλου. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «(Titer) of CMV detected» (Ανιχνεύθηκε [τίτλος] CMV).
> Titer Max ^a	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULoQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «CMV detected, greater than (Titer Max)» (Ανιχνεύθηκε CMV, άνω του [Μέγ. τίτλος]). Μέγ. τίτλος = 1,0E+07 IU/mL

^a Το αποτέλεσμα δείγματος «> Titer Max» αναφέρεται σε θετικά για CMV δείγματα που έχουν ανιχνευθεί με τίτλους πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULoQ). Εάν είναι επιθυμητό αποτέλεσμα ποσοτικοποίησης, το αρχικό δείγμα θα πρέπει να αραιωθεί με ανθρώπινο πλάσμα με EDTA, αρνητικό στον CMV, και η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί. Πολλαπλασιάστε το αναφερόμενο αποτέλεσμα με το συντελεστή αραιώσης.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα **cobas® 5800**

Τα αποτελέσματα των δειγμάτων απεικονίζονται στο λογισμικό **cobas® 5800**, στην εφαρμογή «Results» (Αποτελέσματα).

Για μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχου, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις, στο λογισμικό ή/και στην αναφορά **cobas® 5800**. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Τα δείγματα που σχετίζονται με μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Valid» (Έγκυρο) στη στήλη «Control result» (Αποτέλεσμα ελέγχου), αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως έγκυρα. Τα δείγματα που σχετίζονται με μια αποτυχημένη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Invalid» (Μη Έγκυρο) στη στήλη «Control result», αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως μη έγκυρα.
- Αν οι σχετιζόμενοι έλεγχοι ενός αποτελέσματος δείγματος είναι μη έγκυροι, μια συγκεκριμένη ένδειξη θα προστεθεί στο αποτέλεσμα δείγματος ως εξής:
 - Q05D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου θετικού ορού ελέγχου
 - Q06D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου αρνητικού ορού ελέγχου
- Οι τιμές στη στήλη «Results» (Αποτελέσματα) για μεμονωμένο αποτέλεσμα στόχων δείγματος θα πρέπει να ερμηνεύεται όπως απεικονίζεται στον Πίνακας 12 παραπάνω.
- Αν ένα ή περισσότερα δείγματα στόχοι είναι επισημασμένα ως «Invalid» (Μη Έγκυρο), το λογισμικό **cobas® 5800** εμφανίζει μια ένδειξη στη στήλη «Flags» (Ενδείξεις). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον λόγο που το(α) δείγμα(τα) στόχος αναφέρεται ως μη έγκυρο(α), συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για την ένδειξη, απεικονίζονται στην προβολή λεπτομερειών.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800

Για μια έγκυρη παρτίδα, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις, στο λογισμικό ή/και στην αναφορά των συστημάτων cobas® 6800/8800. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Τα δείγματα επισημαίνονται με «Yes» (Ναι) στη στήλη «Valid» (Έγκυρο) εάν όλα τα ζητούμενα αποτελέσματα στόχων αναφέρονται ως έγκυρα αποτελέσματα.
Τα δείγματα που επισημαίνονται με «No» (Όχι) στη στήλη «Valid» ενδέχεται να απαιτούν επιπρόσθετη ερμηνεία και ενέργεια.
- Οι τιμές για μεμονωμένο αποτέλεσμα στόχων δείγματος θα πρέπει να ερμηνεύονται όπως παρουσιάζονται στον Πίνακας 12 παραπάνω.

Περιορισμοί της διαδικασίας

- Το cobas® CMV έχει αξιολογηθεί μόνο για χρήση σε συνδυασμό με τα cobas® CMV Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit, cobas omni MGP Reagent, cobas omni Lysis Reagent, cobas omni Specimen Diluent και cobas omni Wash Reagent, για χρήση σε συστήματα cobas® 5800/6800/8800.
- Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ορθότητα των διαδικασιών συλλογής, φύλαξης και χειρισμού των δειγμάτων.
- Η παρούσα εξέταση έχει εγκριθεί μόνο για χρήση σε πλάσμα με EDTA. Η εξέταση άλλων τύπων δειγμάτων με το cobas® CMV μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα. Οι μετρήσεις ιικού φορτίου στο πλάσμα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες με εκείνες σε άλλους τύπους δειγμάτων.
- Η ποσοτικοποίηση DNA του CMV ενδέχεται να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής δείγματος, τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (δηλ. παρουσία συμπτωμάτων) ή/και το στάδιο της λοίμωξης.
- Οι μεταλλάξεις στις περιοχές υψηλού βαθμού συντήρησης του γονιδίου πολυμεράσης (UL54) DNA του CMV που καλύπτονται από την εξέταση cobas® CMV μπορεί να επηρεάσουν τη δέσμευση εκκινητών ή/και ιχνηθετών, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ποσοτικοποίηση του ιού ή την αποτυχία ανίχνευσης της παρουσίας του ιού. Η εξέταση cobas® CMV περιορίζει αυτόν τον κίνδυνο με τη χρήση επιπλέον εκκινητών ενίσχυσης.
- Πριν από τη μετάβαση σε κάποια άλλη τεχνολογική μέθοδο, συνίσταται η πραγματοποίηση εργαστηριακών μελετών συσχέτισμού μεθόδων από τους χειριστές ούτως ώστε να αξιολογηθούν οι τεχνολογικές διαφορές. Οι χειριστές πρέπει να εφαρμόζουν τους δικούς τους ειδικούς κανονισμούς/διαδικασίες.
- Η εξέταση cobas® CMV δεν προορίζεται για χρήση ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του CMV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος και δεν έχει αξιολογηθεί ως διαγνωστική εξέταση για την επιβεβαίωση της παρουσίας λοίμωξης από CMV.

Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων

Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Όριο ανίχνευσης (LoD)

Διεθνές Πρότυπο WHO

Το όριο ανίχνευσης του cobas® CMV προσδιορίστηκε με την ανάλυση διαδοχικών αραιώσεων του πρώτου διεθνούς προτύπου του ΠΟΥ για το DNA του ανθρώπινου κυτταρομεγαλοϊού για μεθόδους με τεχνολογία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (1ο HCMV διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ) που προέρχεται από το NIBSC, σε αρνητικό για CMV ανθρώπινο πλάσμα με EDTA. Εξετάστηκαν πάνελ οκτώ επιπέδων συγκέντρωσης συν ένα τυφλό δείγμα, με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων εξέτασης cobas® CMV, σε πολλαπλές αναλύσεις και ημέρες, με πολλαπλούς χειριστές και σε πολλαπλά όργανα.

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τα αποτελέσματα για το πλάσμα με EDTA. Η μελέτη καταδεικνύει ότι η εξέταση cobas® CMV ανίχνευσε το DNA του CMV σε συγκέντρωση 23 IU/mL και άνω με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$.

Πίνακας 13 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA

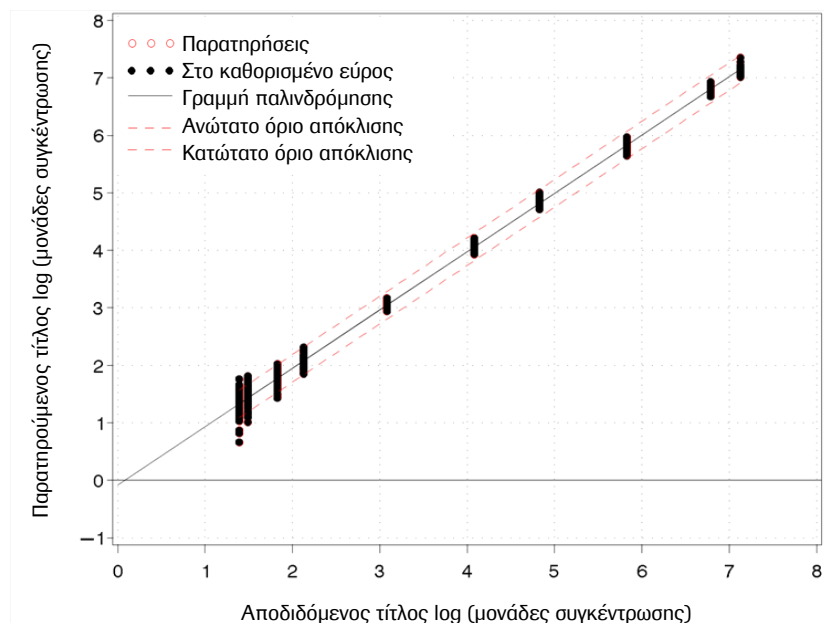
Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (CMV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	20,6 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 17,9–24,3 IU/mL		

Εύρος γραμμικότητας

Η γραμμικότητα του cobas® CMV αξιολογήθηκε με τη χρήση μιας σειράς αραιώσεων που αποτελείτο από 10 στοιχεία πίνακα με συγκεντρώσεις DNA του γονότυπου gB-1 του CMV που καλύπτουν το εύρος γραμμικότητας της ανάλυσης ($2,45E+01$ έως $1,34E+07$ IU/mL). Κάθε δείγμα ποιοτικού ελέγχου εξετάστηκε σε 48 επαναλήψεις σε τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® CMV και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Η εξέταση cobas® CMV αποδείχτηκε γραμμική σε εύρος από $2,45E+01$ IU/mL έως $1,34E+07$ IU/mL.

Εικόνα 4 Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε πλάσμα με EDTA



Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου

Η ακρίβεια της εξέτασης cobas® CMV προσδιορίστηκε μέσω ανάλυσης διαδοχικών αραιώσεων καλλιεργημένου ιού υψηλού τίτλου (Merlin, γονότυπος gB-1) σε αρνητικό για CMV πλάσμα με EDTA. Δέκα επίπεδα αραιώσης εξετάστηκαν σε 48 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο, σε τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων εξέτασης cobas® CMV, με τη χρήση τριών οργάνων και τριών χειριστών σε διάστημα 12 ημερών. Κάθε δείγμα υποβλήθηκε σε ολόκληρη τη διαδικασία εξέτασης cobas® CMV, σε πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα cobas® 6800/8800. Για το λόγο αυτό, η ακρίβεια που αναφέρεται στο σημείο αυτό αντιπροσωπεύει όλες τις παραμέτρους της διαδικασίας της εξέτασης. Ο Πίνακας 14 παραθέτει τα αποτελέσματα.

Το cobas® CMV επέδειξε υψηλή ακρίβεια για τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων που εξετάστηκαν στο εύρος συγκέντρωσης από 2,45E+01 IU/mL έως 1,34+07 IU/mL.

Πίνακας 14 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του cobas® CMV

Ονομαστική συγκέντρωση (IU/mL)	Αποδιδόμενη συγκέντρωση (IU/mL)	Πλάσμα EDTA	Πλάσμα EDTA	Πλάσμα EDTA	Πλάσμα EDTA
		Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
		SD	SD	SD	Συγκεντρωτική 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

Επαλήθευση γονότυπου

Η απόδοση της εξέτασης cobas® CMV ως προς τους γονότυπους γλυκοπρωτεΐνης B του CMV αξιολογήθηκε με:

- Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης για τους γονότυπους 2 έως 4 της γλυκοπρωτεΐνης B
- Επαλήθευση του εύρους γραμμικότητας για τους γονότυπους 2 έως 4

Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης για τους γονότυπους gB-2, gB-3 και gB-4 της γλυκοπρωτεΐνης B

Υπερκείμενο υγρό κυτταροκαλλιέργειας CMV για τρεις διαφορετικούς γονότυπους της γλυκοπρωτεΐνης B (gB-2, gB-3 και gB-4) αραιώθηκε σε τρία διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης σε αρνητικό για CMV πλάσμα με EDTA.

Ο προσδιορισμός του ποσοστού επιτυχίας πραγματοποιήθηκε με 63 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο. Η εξέταση διεξήχθη με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® CMV. Ο Πίνακας 15 παραθέτει τα αποτελέσματα. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το cobas® CMV ανίχνευσε το CMV-DNA για τρεις διαφορετικούς γονότυπους σε συγκεντρώσεις 34,5 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$.

Πίνακας 15 Επαλήθευση ορίου ανίχνευσης γονότυπου DNA του CMV

Γονό- τυπος	17,25 IU/mL	17,25 IU/mL	17,25 IU/mL	34,5 IU/mL	34,5 IU/mL	34,5 IU/mL	51,75 IU/mL	51,75 IU/mL	51,75 IU/mL
	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτελε- σμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτελε- σμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτελε- σμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (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)

* Ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Επαλήθευση του γραμμικού εύρους για τους γονότυπους gB-2, gB-3 και gB-4

Η σειρά αραιώσεων που χρησιμοποιείται στη μελέτη γραμμικότητας επαλήθευσης των γονότυπων του cobas® CMV αποτελείται από επτά στοιχεία πάνελ που καλύπτουν το γραμμικό εύρος ανάλυσης. Η εξέταση διεξήχθη με δύο παρτίδες αντιδραστηρίου cobas® CMV. Εξετάστηκαν 16 επαναλήψεις ανά επίπεδο σε πλάσμα με EDTA.

Το εύρος γραμμικότητας του cobas® CMV επαληθεύτηκε και για τους τρεις γονότυπους (gB-2, gB-3 και gB-4).

Επαλήθευση ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV

Η απόδοση της εξέτασης cobas® CMV σε δείγματα CMV ανθεκτικά στα φάρμακα αξιολογήθηκε με:

- Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης των ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV (ανθεκτικότητα έναντι γκανσικλοβίρης, βαλγκανσικλοβίρης, σιδοφοβίρης ή φοσκαρνέτης)
- Επαλήθευση του εύρους γραμμικότητας των ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV (ανθεκτικότητα έναντι γκανσικλοβίρης, βαλγκανσικλοβίρης, σιδοφοβίρης ή φοσκαρνέτης)

Επαλήθευση ορίου ανίχνευσης των ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV (ανθεκτικότητα έναντι φοσκαρνέτης ή γκανσικλοβίρης, βαλγκανσικλοβίρης και σιδοφοβίρης)

Υπερκείμενο υγρό κυτταροκαλλιέργειας για δύο διαφορετικά ανθεκτικά στα φάρμακα δείγματα CMV (ανθεκτικότητα έναντι φοσκαρνέτης ή γκανσικλοβίρης, βαλγκανσικλοβίρης και σιδοφοβίρης) αραιώθηκε σε τρία διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης σε αρνητικό για CMV πλάσμα με EDTA. Ο προσδιορισμός του ποσοστού επιτυχίας πραγματοποιήθηκε με 63 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο. Η εξέταση διεξήχθη με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® CMV. Ο Πίνακας 16 παραθέτει τα αποτελέσματα. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι η εξέταση cobas® CMV ανίχνευσε το DNA του CMV για τα δύο διαφορετικά δείγματα που ήταν ανθεκτικά στη φοσκαρνέτη ή στην γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη και σιδοφοβίρη σε συγκεντρώσεις των 34,5 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$.

Πίνακας 16 Επαλήθευση ορίου ανίχνευσης ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV

Ανθεκτικότητα στα φάρμακα	Τοποθεσία μετάλλαξης στο UL54	17,25 IU/mL	17,25 IU/mL	17,25 IU/mL	34,5 IU/mL	34,5 IU/mL	34,5 IU/mL	51,75 IU/mL	51,75 IU/mL	51,75 IU/mL
		Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)
Φοσκαρνέτης	E756Q	63	58	92,1 (97,4%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη, σιδοφοβίρη	L545S	63	59	93,7 (98,2%)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Επαλήθευση γραμμικού εύρους των ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV (ανθεκτικότητα στη φοσκαρνέτη ή στην γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη και σιδοφοβίρη)

Η σειρά αραιώσεων που χρησιμοποιείται στη μελέτη γραμμικότητας επαλήθευσης των ανθεκτικών στα φάρμακα δειγμάτων CMV του cobas® CMV αποτελείται από επτά στοιχεία πάνελ που καλύπτουν το γραμμικό εύρος ανάλυσης. Η εξέταση διεξήχθη με δύο παρτίδες αντιδραστηρίου cobas® CMV. Εξετάστηκαν 16 επαναλήψεις ανά επίπεδο σε πλάσμα με EDTA.

Το γραμμικό εύρος του cobas® CMV επαληθεύτηκε και για τα δύο ανθεκτικά στα φάρμακα δείγματα CMV (ανθεκτικά στη φοσκαρνέτη ή στην γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη και σιδοφοβίρη).

Ειδικότητα

Η ειδικότητα του cobas® CMV προσδιορίστηκε με ανάλυση αρνητικών για CMV δειγμάτων πλάσματος με EDTA από μεμονωμένους δότες. Εξετάστηκαν εξακόσια οκτώ μεμονωμένα δείγματα πλάσματος με EDTA, με δύο παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® CMV. Όλα τα δείγματα βρέθηκαν αρνητικά για το CMV DNA. Στα δείγματα ελέγχου ποιότητας της εξέτασης, η ειδικότητα του cobas® CMV ήταν 100% (μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 99,5%).

Αναλυτική ειδικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα του **cobas**® CMV αξιολογήθηκε με την αραιώση ενός πάνελ μικροοργανισμών σε συγκέντρωση 1,00E+06 σωματιδίων, αντιγράφων, IU, γονιδιωματικών ισοδύναμων ή CFU/mL με πλάσμα με EDTA θετικό για DNA του CMV και αρνητικό για DNA του CMV. Οι συγκεκριμένοι οργανισμοί που εξετάστηκαν παρατίθενται στον Πίνακα 17. Κάθε στοιχείο του πάνελ αξιολογήθηκε με το **cobas**® CMV. Κανένα από τα παθογόνα εκτός του CMV δεν έδειξε να επηρεάζει την απόδοση της εξέτασης.

Πίνακας 17 Μικροοργανισμοί που εξετάστηκαν για διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Ιοί	Βακτήρια	Ζυμομύκκας
Αδενοϊός τύπου 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Ιός πολυώματος BK	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Ιός Epstein-Barr	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Ιός ηπατίτιδας B	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Ιός ηπατίτιδας C	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Ιός απλού έρπητα τύπου 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Ιός απλού έρπητα τύπου 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
Ιός JC (ιός John Cunningham)	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Παρβοϊός B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Ιός έρπητα ζωστήρα ανεμοβλογιάς	-	-

Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (34,5 g/L), συζευγμένης χολερυθρίνης (0,25 g/L), μη συζευγμένης χολερυθρίνης (0,25 g/L), λευκωματίνης (58,7 g/L), αιμοσφαιρίνης (2,9 g/L) και ανθρώπινου DNA (2 mg/L) ελέγχθηκαν σε δείγματα, παρουσία και απουσία CMV DNA. Οι ενδογενείς παρεμβολές που εξετάστηκαν καταδείχθηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης **cobas**® CMV.

Η επίδραση της παρουσίας αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ), ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) και αντιπυρηνικού αντισώματος, αξιολογήθηκε επίσης παρουσία και απουσία DNA του CMV. Επίσης, οι φαρμακευτικές ενώσεις που παραθέτει ο Πίνακας 18 εξετάστηκαν σε συγκέντρωση τρεις φορές μεγαλύτερη από τη C_{max} παρουσία και απουσία CMV-DNA.

Όλες οι δυνητικά παρεμβαλλόμενες ουσίες καταδείχθηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης.

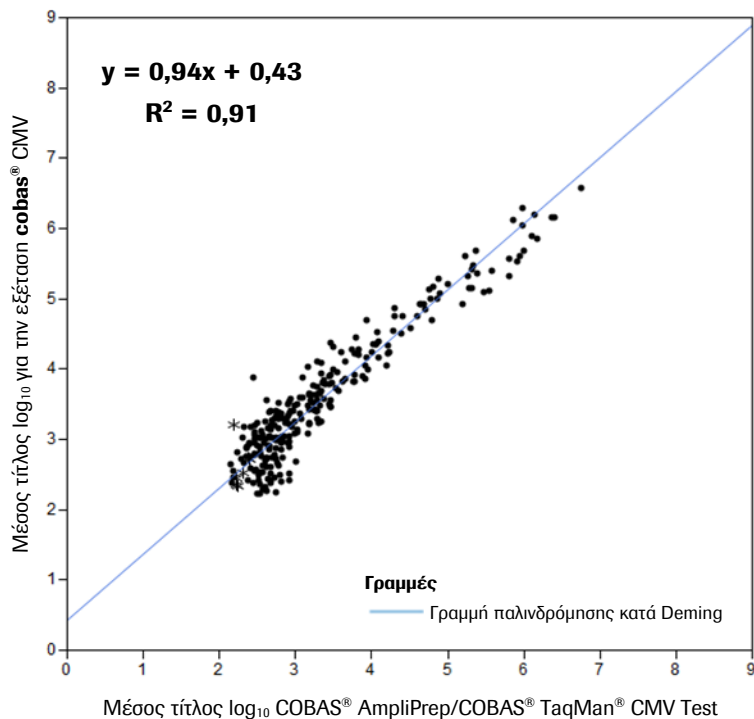
Πίνακας 18 Φαρμακευτικές ενώσεις που εξετάστηκαν για παρεμβολή με την ποσοτικοποίηση του CMV DNA με το cobas® CMV

Κατηγορία φαρμάκου	Κοινή ονομασία φαρμάκου	Κοινή ονομασία φαρμάκου
Αντιμικροβιακά	Κεφοτετάνη	Σουλφαιμεθοξαζόλη
Αντιμικροβιακά	Κλαβουλανικό κάλιο	Τικαρκιλίνη δινατριούχος
Αντιμικροβιακά	Φλουκοναζόλη	Τριμεθοπρίμη
Αντιμικροβιακά	Πιπερακιλλίνη	Βανκομυκίνη
Αντιμικροβιακά	Ταζομπακτάμη νατριούχος	-
Σύμπλοκα για Θεραπεία των Ιών Έρπη	Γκανσικλοβίρη	Σιδοφοβίρη
Σύμπλοκα για Θεραπεία των Ιών Έρπη	Βαλγκανσικλοβίρη	Φοσκαρνέτη
Ανοσοκατασταλτικό	Αζαθειοπρίνη	Πρεδνιζόνη
Ανοσοκατασταλτικό	Κυκλοσπορίνη	Σιρόλιμους
Ανοσοκατασταλτικό	Εβερόλιμους	Tacrolimus
Ανοσοκατασταλτικό	Μυκοφαινολάτη μοφετίλ	-
Ανοσοκατασταλτικό	Μυκοφαινολικό οξύ	-

Απόδοση σε σύγκριση με την εξέταση COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test

Η απόδοση των εξετάσεων cobas® CMV και COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test συγκρίθηκε με ανάλυση δειγμάτων πλάσματος με EDTA από ασθενείς με λοίμωξη CMV. Συνολικά, 275 δείγματα πλάσματος με EDTA που εξετάστηκαν εις διπλούν και τα οποία αντιπροσώπευαν όλους τους γονότυπους του CMV ήταν έγκυρα και εντός τους εύρους ποσοτικοποίησης και των δύο εξετάσεων. Εκτελέστηκε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Deming.

Η Εικόνα 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης κατά Deming.

Εικόνα 5 Ανάλυση παλινδρόμησης της εξέτασης **cobas®** CMV έναντι της εξέτασης ποσοτικοποίησης CAP/CTM CMV

Αστοχία συστήματος

Το ποσοστό αστοχίας συστήματος για το **cobas®** CMV προσδιορίστηκε κατόπιν εξέτασης 100 επαναλήψεων πλάσματος με EDTA στο οποίο είχε προστεθεί κλινικό δείγμα θετικό στον CMV. Αυτά τα δείγματα εξετάστηκαν σε συγκέντρωση περίπου $3 \times \text{LoD}$.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι όλες οι επαναλήψεις ήταν έγκυρες και θετικές για τον CMV στόχο, με αποτέλεσμα ποσοστό ολικής αστοχίας συστήματος 0% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% ίσο με 0–3,6%).

Διασταυρούμενη μόλυνση

Το ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης για το **cobas®** CMV προσδιορίστηκε με εξέταση 240 επαναλήψεων φυσιολογικού και αρνητικού για CMV δείγματος ανθρώπινου πλάσματος με EDTA και 225 επαναλήψεων δείγματος με υψηλό τίτλο CMV στα $1,00\text{E}+06$ IU/mL. Συνολικά εκτελέστηκαν πέντε κύκλοι ανάλυσης με θετικά και αρνητικά δείγματα σε διαμόρφωση με τη μέθοδο checkerboard.

Και οι 240 επαναλήψεις του αρνητικού δείγματος ήταν αρνητικές, με αποτέλεσμα ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης 0% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% ίσο με 0–1,5%).

Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης που διενεργήθηκε στα συστήματα cobas® 6800/8800

Κλινική αναπαραγωγιμότητα

Η αναπαραγωγιμότητα του cobas® CMV αξιολογήθηκε σε πλάσμα με EDTA στο σύστημα cobas® 6800. Η εξέταση αναπαραγωγιμότητας και μεταβλητότητας μεταξύ παρτίδων πραγματοποιήθηκε σε 3 κέντρα με τη χρήση 3 παρτίδων αντιδραστηρίων. Δύο χειριστές σε κάθε κέντρο εξέτασαν κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων για 6 ημέρες (3 ημέρες για τον χειριστή 1 και 3 ημέρες για τον χειριστή 2). Καθημερινά διενεργούνταν δύο αναλύσεις και για ανάλυση πραγματοποιούνταν 3 επαναλήψεις κάθε στοιχείου του πάνελ. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση συνδυαστικού μοντέλου για την εκτίμηση της συνολικής διακύμανσης. Ο Πίνακας 19 έως τον Πίνακα 21 παρακάτω συνοψίζουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης.

Ο Πίνακας 19 παρακάτω παρουσιάζει την κλινική αναπαραγωγιμότητα της ανάλυσης σε διάφορα σημεία του γραμμικού εύρους. Παρουσιάζεται η σχετική συμβολή των διαφόρων παραγόντων στην παρατηρούμενη διακύμανση.

Πίνακας 19 Αποδοτέο ποσοστό συνολικής διακύμανσης (%TV), τυπική απόκλιση (SD) και λογαριθμοκανονικός CV (%) συνολικής ακρίβειας της συγκέντρωσης CMV DNA (\log_{10} IU/mL) ανά θετικό στοιχείο του πάνελ

Αναμενόμενη συγκ. DNA CMV (\log_{10} IU/mL)	Παρατηρούμενη μέση συγκ. ^α DNA CMV (\log_{10} IU/mL)	Αρ. εξετάσεων ^β	Παρτίδα %TV ^γ (CV%) ^ε SD ^δ	Τοποθεσία %TV ^γ (CV%) ^ε SD ^δ	Χειριστής/ Ημέρα %TV ^γ (CV%) ^ε SD ^δ	Ανάλυση %TV ^γ (CV%) ^ε SD ^δ	Εντός ανάλυσης %TV ^γ (CV%) ^ε SD ^δ	Συνολική Ακρίβεια SD ^ζ	Συνολική Ακρίβεια (CV%) ^η
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

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα περιλαμβάνονται μόνον τα αποτελέσματα με ανιχνεύσιμο ικό φορτίο.

^α Υπολογίστηκε με χρήση διαδικασίας SAS MIXED.

^β Αριθμός έγκυρων εξετάσεων με ανιχνεύσιμο ικό φορτίο.

^γ %TV = Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση.

^δ Υπολογίστηκε με τη χρήση του στοιχείου διακύμανσης από τη διαδικασία SAS MIXED.

^ε CV% = Λογαριθμοκανονικός ποσοστιαίος συντελεστής διακύμανσης = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^ζ Υπολογίστηκε με χρήση της συνολικής διακύμανσης από τη διαδικασία SAS MIXED.

^η Υπολογίστηκε με χρήση της συνολικής διακύμανσης από τη διαδικασία SAS MIXED.

DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, CMV = κυτταρομεγαλοϊός, συγκ. = συγκέντρωση, SD = τυπική απόκλιση, sqrt = τετραγωνική ρίζα, Αρ. = αριθμός.

Ο Πίνακας 20 παρακάτω παρουσιάζει την εκτιμώμενη ανιχνεύσιμη διαφορά ιικού φορτίου για κάθε θετικό στοιχείο του πάνελ. Η ανιχνεύσιμη πολλαπλάσια διαφορά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση στατιστικά σημαντικών μεταβολών του ιικού φορτίου ενός ασθενούς όταν πραγματοποιούνται διαδοχικές μετρήσεις.

Πίνακας 20 Ανιχνεύσιμη διαφορά ιικού φορτίου ανά θετικό στοιχείο πάνελ

Αναμενόμενη συγκ. DNA CMV (\log_{10} IU/mL)	Παρατηρούμενη μέση συγκ. DNA CMV (\log_{10} IU/mL)	Αρ. εξετάσεων ^α	Τυπική απόκλιση συνολικής ακρίβειας (\log_{10} IU/mL)	Τυπική απόκλιση διαφοράς μεταξύ δύο μετρήσεων ^β	95% CL ^γ ($\pm \log_{10}$ IU/mL)	Ανιχνεύσιμη πολλαπλάσια διαφορά ^δ
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

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα περιλαμβάνονται μόνον τα αποτελέσματα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) για την ανάλυση είναι 3,45E+01 IU/mL και το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULOQ) είναι 1,0E+07 IU/mL.

^α Αριθμός έγκυρων εξετάσεων με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.

^β Τυπική απόκλιση διαφοράς μεταξύ δύο μετρήσεων = $\sqrt{2 \times (\text{τυπική απόκλιση συνολικής ακρίβειας})^2}$.

^γ 95% CL = Όριο εμπιστοσύνης = $1,96 \times \text{τυπική απόκλιση διαφοράς μεταξύ δύο μετρήσεων}$.

^δ Ανιχνεύσιμη πολλαπλάσια διαφορά = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{συνολική τυπική απόκλιση})^2})}$.

DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, CMV = κυτταρομεγαλοϊός, Αρ. = αριθμός, sqrt = τετραγωνική ρίζα.

Ο Πίνακας 21 παρακάτω παρουσιάζει τα αποτελέσματα αναπαραγωγιμότητας για το αρνητικό στοιχείο του πάνελ για το σύστημα cobas® 6800.

Πίνακας 21 Αποτελέσματα αναπαραγωγιμότητας για το αρνητικό στοιχείο του πάνελ

Αναμενόμενη συγκέντρωση CMV DNA	Αριθμός έγκυρων εξετάσεων	Θετικά αποτελέσματα	Αρνητικά αποτελέσματα	Συμφωνία αρνητικού ποσοστού ^α	Ακριβές 95% CI ^β
Αρνητικό	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^α Ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων = $(\text{αριθμός αρνητικών αποτελεσμάτων} \div \text{συνολικός αριθμός έγκυρων εξετάσεων με αρνητικό στοιχείο πάνελ}) \times 100\%$.

^β Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου ακριβούς διωνυμικού διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, CMV = κυτταρομεγαλοϊός, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Αξιολόγηση κλινικής απόδοσης: πληθυσμός που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT)

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της κλινικής συμφωνίας μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test (αναφέρεται ως TaqMan® CMV) σε πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Εξετάστηκαν τα υπολειπόμενα κατεψυγμένα δείγματα πλάσματος με EDTA που συλλέχθηκαν προοπτικά από λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, οι οποίοι συμμετείχαν σε διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης 2a ενός προφυλακτικού σχήματος έναντι του CMV. Οι περιοχές στόχου της ανάλυσης υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση για δείγματα με απόκλιση > 0,5 log₁₀ IU/mL μεταξύ των δύο αναλύσεων, καθώς και για μια αντιπροσωπευτική ομάδα δειγμάτων χωρίς απόκλιση μέτρησης. Οι αλληλουχίες που σχετίζονταν με μέση απόκλιση > 0,9 log₁₀ IU/mL ορίστηκαν ως «υψηλής επίδρασης». Προσδιορίστηκαν μόνο οι υψηλής επίδρασης αλληλουχίες που επηρεάζουν τους στόχους για την εξέταση COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικά χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης ασθενών SOT

Χαρακτηριστικά	Ομάδες	Στατιστικά στοιχεία
Αριθμός ασθενών	Σύνολο, N	107
Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή ± SD	49 ± 13,6
Ηλικία (έτη)	Διάμεση τιμή	50
Ηλικία (έτη)	Εύρος	18–76
Φύλο, n (%)	Άνδρες	74 (69,2%)
Φύλο, n (%)	Γυναίκες	33 (30,8%)
Εθνικότητα, n (%)	Ισπανόφωνοι / Λατινοαμερικάνοι	10 (9,3%)
Εθνικότητα, n (%)	Μη Ισπανόφωνοι / Μη Λατινοαμερικάνοι	91 (85,0%)
Εθνικότητα, n (%)	Άγνωστη	6 (5,6%)
Φυλή, n (%)	Ασιάτες	1 (0,9%)
Φυλή, n (%)	Νέγροι/Αφροαμερικανοί	16 (15,0%)
Φυλή, n (%)	Λευκοί	88 (82,2%)
Φυλή, n (%)	Άλλο	2 (1,9%)
Επαγωγή ανοσοκαταστολής, n (%)	Ναι	26 (24,3%)
Επαγωγή ανοσοκαταστολής, n (%)	Όχι	81 (75,7%)
Σκέλος μελέτης, n (%)	Προφυλακτικό σχήμα έναντι του CMV	53 (49,5%)
Ορολογική κατάσταση CMV, n (%)	Θετικός δότης, αρνητικός λήπτης	107 (100,0%)

Σημείωση: Η άγνωστη κατηγορία υποδηλώνει ασθενείς για τους οποίους δεν διατίθενται ή δεν αναφέρονται οι αντίστοιχες πληροφορίες.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός, SD = τυπική απόκλιση.

Κλινική συμφωνία στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT)

Συμφωνία κατά την αρχική αξιολόγηση

Ο Πίνακας 23 έως τον Πίνακας 26 παρακάτω παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης συμφωνίας μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV με τη χρήση των τιμών κατωφλίου: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 IU/mL, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 IU/mL και < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 IU/mL αντίστοιχα, από αξιολογήσιμα δείγματα που συλλέχθηκαν κατά την ημέρα έναρξης της θεραπείας ή αμέσως πριν.

Πίνακας 23 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου target not detected στον πληθυσμό SOT (κατά ζεύγη δείγματα όταν ξεκίνησε η θεραπεία έναντι του CMV κατά την αρχική αξιολόγηση)

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test Target Not Detected	TaqMan® CMV Test Ανιχνεύθηκε	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (Ακριβές 95% CI) ^α
Target Not Detected	9	0	9	100,0% (66,4%, 100,0%)
Ανιχνεύθηκε	2	60	62	96,8% (88,8%, 99,6%)
Σύνολο	11	60	71	-
Συμφωνία στήλης (Ακριβές 95% CI) ^α	81,8% (48,2%, 97,7%)	100,0% (94,0%, 100,0%)	-	-
Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (Ακριβές 95% CI) ^α	97,2% (90,2%, 99,7%)	-	-	-
Τιμή ρ ^β	0,5000	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση.

^α Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

^β Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

Πίνακας 24 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων **cobas® CMV** και **TaqMan® CMV Test** με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,37E+02 IU/mL στον πληθυσμό SOT (κατά ζεύγη δείγματα όταν ξεκίνησε η θεραπεία έναντι του CMV κατά την αρχική αξιολόγηση)

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (Ακριβές 95% CI)^α
< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	24	1	25	96,0% (79,6%, 99,9%)
≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	5*	41	46	89,1% (76,4%, 96,4%)
Σύνολο	29	42	71	
Συμφωνία στήλης (Ακριβές 95% CI) ^α	82,8% (64,2%, 94,2%)	97,6% (87,4%, 99,9%)	--	
Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (Ακριβές 95% CI) ^α	91,5% (82,5%, 96,8%)	-	-	-
Τιμή ρ ^β	0,2188	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 1,37E+02 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log₁₀ IU/mL)».

* Από τους 5 ασθενείς με ασύμφωνα αποτελέσματα, 2 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^α Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

^β Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

Πίνακας 25 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων **cobas® CMV** και **TaqMan® CMV Test** με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 5,00E+02 IU/mL στον πληθυσμό SOT (κατά ζεύγη δείγματα όταν ξεκίνησε η θεραπεία έναντι του CMV κατά την αρχική αξιολόγηση)

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 5,00E+02 IU/mL (< 2,699 log₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,00E+02 IU/mL (≥ 2,699 log₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (Ακριβές 95% CI)^α
< 5,00E+02 IU/mL (< 2,699 log ₁₀ IU/mL)	33	2	35	94,3% (80,8%, 99,3%)
≥ 5,00E+02 IU/mL (≥ 2,699 log ₁₀ IU/mL)	7*	29	36	80,6% (64,0%, 91,8%)
Σύνολο	40	31	71	-
Συμφωνία στήλης (Ακριβές 95% CI) ^α	82,5% (67,2%, 92,7%)	93,5% (78,6%, 99,2%)	-	-
Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (Ακριβές 95% CI) ^α	87,3% (77,3%, 94,0%)	-	-	-
Τιμή ρ^{β}	0,1797	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 5,00E+02 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 5,00E+02 IU/mL (< 2,699 log₁₀ IU/mL)».

* Από τους 7 ασθενείς με ασύμφωνα αποτελέσματα, 3 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^α Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

^β Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

Πίνακας 26 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων **cobas® CMV** και **TaqMan® CMV Test** με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,8E+03 IU/mL στον πληθυσμό SOT (κατά ζεύγη δείγματα όταν ξεκίνησε η θεραπεία έναντι του CMV κατά την αρχική αξιολόγηση)

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (Ακριβές 95% CI)^α
< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log ₁₀ IU/mL)	48	0	48	100,0% (92,6%, 100,0%)
≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log ₁₀ IU/mL)	4*	19	23	82,6% (61,2%, 95,0%)
Σύνολο	52	19	71	-
Συμφωνία στήλης (Ακριβές 95% CI) ^α	92,3% (81,5%, 97,9%)	100,0% (82,4%, 100,0%)	-	-
Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (Ακριβές 95% CI) ^α	94,4% (86,2%, 98,4%)	-	-	-
Τιμή ρ ^β	0,1250	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 1,8E+03 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log₁₀ IU/mL)».

* Από τους 4 ασθενείς με ασύμφωνα αποτελέσματα, 1 ασθενής διαπιστώθηκε ότι είχε υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^α Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

^β Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

Ανάλυση υποχώρησης ανά ημέρα

Ο Πίνακας 27 παρουσιάζει μια ανάλυση συμφωνίας της υποχώρησης των επεισοδίων CMV για ασθενείς SOT την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 και την ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV.

Πίνακας 27 Ανάλυση συμφωνίας υποχώρησης επεισοδίων CMV για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV στον πληθυσμό SOT

Χρονικό σημείο μετά την έναρξη την θεραπείας έναντι του CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	TaqMan® CMV Test Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
Ημέρα 14	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	0	0	0	NC
Ημέρα 14	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	0	40	40	100,0% (91,2%, 100,0%)
Ημέρα 14	Σύνολο	0	40	40	
Ημέρα 14	Συμφωνία στήλης (95% ακριβές CI)	NC	100,0% (91,2%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 14	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (95% ακριβές CI)	100,0% (91,2%, 100,0%)	-	-	-
Ημέρα 14	Τιμή ρ^b	NC	-	-	-
Ημέρα 21	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	0	0	0	NC
Ημέρα 21	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	1	50	51	98,0% (89,6%, 100,0%)
Ημέρα 21	Σύνολο	1	50	51	
Ημέρα 21	Συμφωνία στήλης (95% ακριβές CI)	0,0% (0,0%, 97,5%)	100,0% (92,9%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 21	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (95% ακριβές CI)	98,0% (89,6%, 100,0%)	-	-	-
Ημέρα 21	Τιμή ρ^b	NC	-	-	-
Ημέρα 28	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	6	0	6	100,0% (54,1%, 100,0%)
Ημέρα 28	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	4	46	50	92,0% (80,8%, 97,8%)
Ημέρα 28	Σύνολο	10	46	56	-
Ημέρα 28	Συμφωνία στήλης (95% ακριβές CI)	60,0% (26,2%, 87,8%)	100,0% (92,3%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 28	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (95% ακριβές CI)	92,9% (82,7%, 98,0%)	-	-	-
Ημέρα 28	Τιμή ρ^b	0,1250	-	-	-

Χρονικό σημείο μετά την έναρξη την θεραπείας έναντι του CMV	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^α	TaqMan® CMV Test Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
Ημέρα 35	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^α	16	1	17	94,1% (71,3%, 99,9%)
Ημέρα 35	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	8	31	39	79,5% (63,5%, 90,7%)
Ημέρα 35	Σύνολο	24	32	56	-
Ημέρα 35	Συμφωνία στίλης (95% ακριβές CI)	66,7% (44,7%, 84,4%)	96,9% (83,8%, 99,9%)	-	-
Ημέρα 35	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (95% ακριβές CI)	83,9% (71,7%, 92,4%)	-	-	-
Ημέρα 35	Τιμή ρ^{β}	0,0391	-	-	-
Ημέρα 49	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^α	38	0	38	100,0% (90,7%, 100,0%)
Ημέρα 49	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	7	12	19	63,2% (38,4%, 83,7%)
Ημέρα 49	Σύνολο	45	12	57	-
Ημέρα 49	Συμφωνία στίλης (95% ακριβές CI)	84,4% (70,5%, 93,5%)	100,0% (73,5%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 49	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA) (95% ακριβές CI)	87,7% (76,3%, 94,9%)	-	-	-
Ημέρα 49	Τιμή ρ^{β}	0,0156	-	-	-

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα της ημέρας 14, 2 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα της ημέρας 21, 2 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα της ημέρας 28, 3 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα της ημέρας 35, 3 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα της ημέρας 49, 4 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^α Η υποχώρηση του επεισοδίου CMV ορίστηκε ως 2 διαδοχικά δείγματα (με διάστημα κατά προτίμηση μίας εβδομάδας μεταξύ των δειγματοληψιών) κάτω από την τιμή LLoQ μετά από εξέταση με την ανάλυση TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), το οποίο συνάδει με τις συστάσεις των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών, δηλ. συνιστώνται 2 διαδοχικά «αρνητικά» δείγματα ως τελικό σημείο ικού φορτίου για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων CMV.

^β Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NC = μη υπολογίσιμο, SOT = μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Όταν χρησιμοποιείται για υποβοήθηση κατά τον προσδιορισμό της υποχώρησης των ιαμικών επεισοδίων την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 και την ημέρα 49 (μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV), η τιμή OPA μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test κυμαινόταν από 83,9% έως 100% (Πίνακας 28).

Πίνακας 28 Συνολική ποσοστιαία συμφωνία βάσει της κατάστασης υποχώρησης (δεν υποχώρησε/υποχώρησε) για ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία έναντι του CMV στον πληθυσμό SOT

Χρονικό σημείο	Συμφωνία Δεν υποχώρησε	Συμφωνία Υποχώρησε	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)	Ακριβές 95% CI Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)
Ημέρα 14	100,0% (40/40)	NC	100,0% (40/40)	(91,2%, 100,0%)
Ημέρα 21	100,0% (50/50)	0,0% (0/1)	98,0% (50/51)	(89,6%, 100,0%)
Ημέρα 28	100,0% (46/46)	60,0% (6/10)	92,9% (52/56)	(82,7%, 98,0%)
Ημέρα 35	96,9% (31/32)	66,7% (16/24)	83,9% (47/56)	(71,7%, 92,4%)
Ημέρα 49	100,0% (12/12)	84,4% (38/45)	87,7% (50/57)	(76,3%, 94,9%)

Σημείωση: Η υποχώρηση του επεισοδίου CMV ορίστηκε ως 2 διαδοχικά δείγματα (με διάστημα κατά προτίμηση μίας εβδομάδας μεταξύ των δειγματοληψιών) κάτω από την τιμή LLoQ μετά από εξέταση με την ανάλυση TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), το οποίο συνάδει με τις συστάσεις των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών, δηλ. συνιστώνται 2 διαδοχικά «αρνητικά» δείγματα ως τελικό σημείο ικού φορτίου για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων CMV.

Την ημέρα 14, 2 από τα 40 δείγματα συνολικά προέρχονταν από ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Την ημέρα 21, 2 από τα 51 δείγματα συνολικά προέρχονταν από ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Την ημέρα 28, 3 από τα 56 δείγματα συνολικά προέρχονταν από ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Την ημέρα 35, 3 από τα 56 δείγματα συνολικά προέρχονταν από ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

Την ημέρα 49, 4 από τα 57 δείγματα συνολικά προέρχονταν από ασθενείς που διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός, LLoQ = κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης, NC = μη υπολογίσιμο, SOT = μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Συνολική συμφωνία μεταξύ διαφορετικών επιπέδων ιικού φορτίου

Ο Πίνακας 29 παρακάτω παρουσιάζει τη συμφωνία των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test και για τα 1898 αξιολογήσιμα κατά ζεύγη δείγματα στον πληθυσμό SOT της μελέτης κλινικής συμφωνίας.

Πίνακας 29 Σύνοψη αναλύσεων συμφωνίας (όλα τα κατά ζεύγη δείγματα) στον πληθυσμό SOT

Όλα τα κατά ζεύγη δείγματα cobas® CMV (\log_{10} IU/mL)	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,137 έως < 2,699	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,699 έως < 3,255	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 3,255 έως < 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) \geq 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Σύνολο
Target Not Detected	1.022	8	0	0	0	0	1.030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 έως < 2,699	3 ^α	76	61	8	0	0	148
2,699 έως < 3,255	0	12 ^γ	73	63	1	0	149
3,255 έως < 3,899	1 ^β	5 ^δ	8 ^ε	44	58	0	116
\geq 3,899	0	0	3 ^ς	1 ^β	45	39	88
Σύνολο	1.194	294	151	116	104	39	1.898

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν και τα 1.898 κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας. Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) είναι 3,45E+01 IU/mL για cobas® CMV και 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test. $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$, $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$, $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$, $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^α Αυτά τα ασύμφωνα αποτελέσματα υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και 2 από τα 3 διαπιστώθηκε ότι περιλάμβαναν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^β Αυτό το ασύμφωνο δείγμα υποβλήθηκε σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι περιλάμβανε μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^γ 8 από τα 12 ασύμφωνα αποτελέσματα προέρχονταν από 5 ασθενείς. Και τα 8 δείγματα υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι περιλάμβαναν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^δ Αυτά τα 5 ασύμφωνα δείγματα προέρχονταν από 3 ασθενείς. Υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι και τα 5 περιλάμβαναν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^ε 7 από τα 8 ασύμφωνα αποτελέσματα προέρχονταν από 3 ασθενείς. Και τα 7 δείγματα υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι είχαν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^ς Αυτά τα 3 ασύμφωνα αποτελέσματα προέρχονταν από 2 ασθενείς. Υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι και τα 3 περιλάμβαναν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

Ο Πίνακας 30 παρακάτω παρουσιάζει τη σύνοψη της συμφωνίας των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου βάσει διαφορετικών τιμών κατωφλίου (Target Not Detected, 137 IU/mL, 500 IU/mL και 1800 IU/mL) για όλα τα κατά ζεύγη δείγματα στον πληθυσμό SOT.

Πίνακας 30 Σύνοψη συμφωνίας αποτελεσμάτων ιικού φορτίου βάσει διαφορετικών τιμών κατωφλίου για όλα τα κατά ζεύγη δείγματα στον πληθυσμό SOT

Όλα τα κατά ζεύγη δείγματα cobas® CMV	Ποσοστιαία συμφωνία < Τιμή κατωφλίου	Ποσοστιαία συμφωνία ≥ Τιμή κατωφλίου	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)
	95% CI (n/N)	95% CI (n/N)	95% CI (n/N)
Target Not Detected	85,6% 83,5%, 87,5% (1022/1194)	98,9% 97,8%, 99,5% (696/704)	90,5% 89,1%, 91,8% (1718/1898)
137 IU/mL (2,1 log₁₀ IU/mL*)	93,5% 92,1%, 94,7% (1391/1488)	98,5% 96,8%, 99,5% (404/410)	94,6% 93,5%, 95,5% (1795/1898)
500 IU/mL (2,7 log₁₀ IU/mL**)	93,8% 92,5%, 94,9% (1537/1639)	96,9% 94,0%, 98,7% (251/259)	94,2% 93,1%, 95,2% (1788/1898)
1800 IU/mL (3,3 log₁₀ IU/mL***)	96,5% 95,5%, 97,3% (1693/1755)	99,3% 96,2%, 100,0% (142/143)	96,7% 95,8%, 97,4% (1835/1898)

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας. Τα δείγματα με αποτελέσματα «Target Not Detected» (Δεν ανιχνεύθηκε στόχος) κατηγοριοποιήθηκαν ως «< τιμή κατωφλίου σε IU/mL».

* Σύντμηση του log₁₀ 2,137 ως 2,1 log₁₀ IU/mL.

** Σύντμηση του log₁₀ 2,699 ως 2,7 log₁₀ IU/mL.

*** Σύντμηση του log₁₀ 3,255 ως 3,3 log₁₀ IU/mL.

Διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογισμένο με την ακριβή μέθοδο, με την παραδοχή ότι υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

Ο Πίνακας 31 παρακάτω παρουσιάζει τη συμφωνία των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test και για τα 272 αξιολογήσιμα κατά ζεύγη δείγματα την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 ή την ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV στον πληθυσμό SOT.

Πίνακας 31 Σύνοψη αναλύσεων συμφωνίας (κατά ζεύγη δείγματα στα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV) στον πληθυσμό SOT

Όλα τα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος cobas® CMV (\log_{10} IU/mL)	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,137 έως < 2,699	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,699 έως < 3,255	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 3,255 έως < 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) \geq 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Σύνολο
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 έως < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 έως < 3,255	0	4 ^α	25	16	0	0	45
3,255 έως < 3,899	0	2 ^β	1 ^γ	21	12	0	36
\geq 3,899	0	0	2 ^β	0	26	12	40
Σύνολο	60	78	47	37	38	12	272

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας στα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος (ημέρα 14, ημέρα 21, ημέρα 28, ημέρα 35 ή ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV). Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) είναι 3,45E+01 IU/mL για την εξέταση cobas® CMV και 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test.

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

^α Αυτά τα 4 δείγματα υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και δύο από τα 4 ασύμφωνα δείγματα διαπιστώθηκε ότι περιλάμβαναν μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^β Αυτά τα 2 ασύμφωνα αποτελέσματα υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι περιλάμβαναν και τα δύο μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

^γ Το ασύμφωνο δείγμα υποβλήθηκε σε αλληλούχιση και διαπιστώθηκε ότι περιλάμβανε μια μετάλλαξη με σημαντική επίδραση.

Ο Πίνακας 32 παρακάτω αναφέρει τη σύνοψη της συμφωνίας των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου βάσει διαφορετικών τιμών κατωφλίου (Target Not Detected (Δεν ανιχνεύθηκε στόχος), 137 IU/mL, 500 IU/mL και 1800 IU/mL) για όλα τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 ή την ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV στον πληθυσμό SOT.

Πίνακας 32 Σύνοψη συμφωνίας αποτελεσμάτων ιικού φορτίου βάσει διαφορετικών τιμών κατωφλίου για κατά ζεύγη δείγματα την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 ή την ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV στον πληθυσμό SOT

Όλα τα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος cobas® CMV	Ποσοστιαία συμφωνία < Τιμή κατωφλίου	Ποσοστιαία συμφωνία ≥ Τιμή κατωφλίου	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)
	95% CI (n/N)	95% CI (n/N)	95% CI (n/N)
Target Not Detected	40,0% 27,6%, 53,5% (24/60)	98,6% 95,9%, 99,7% (209/212)	85,7% 80,9%, 89,6% (233/272)
137 IU/mL (2,1 log ₁₀ IU/mL*)	76,1% 68,1%, 82,9% (105/138)	99,3% 95,9%, 100,0% (133/134)	87,5% 83,0%, 91,2% (238/272)
500 IU/mL (2,7 log ₁₀ IU/mL**)	81,6% 75,3%, 86,9% (151/185)	100,0% 95,8%, 100,0% (87/87)	87,5% 83,0%, 91,2% (238/272)
1800 IU/mL (3,3 log ₁₀ IU/mL***)	88,3% 83,3%, 92,2% (196/222)	100,0% 92,9%, 100,0% (50/50)	90,4% 86,3%, 93,7% (246/272)

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28, την ημέρα 35 και την ημέρα 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV.

Τα δείγματα με αποτελέσματα «Target Not Detected» (Δεν ανιχνεύθηκε στόχος) κατηγοριοποιήθηκαν ως «< τιμή κατωφλίου σε IU/mL».

* Σύντμηση του log₁₀ 2,137 ως 2,1 log₁₀ IU/mL.

** Σύντμηση του log₁₀ 2,699 ως 2,7 log₁₀ IU/mL.

*** Σύντμηση του log₁₀ 3,255 ως 3,3 log₁₀ IU/mL.

Διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογισμένο με την ακριβή μέθοδο, με την παραδοχή ότι υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

Σύγκριση μεθόδων στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Πραγματοποιήθηκε μελέτη σύγκρισης μεθόδων για αξιολόγηση της απόδοσης της εξέτασης cobas® CMV σε σύγκριση με άλλη εξέταση ιικού φορτίου CMV εγκεκριμένη από τον FDA, την εξέταση TaqMan® CMV Test. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 543 κατά ζεύγη δείγματα, συμπεριλαμβανομένων 381 θετικών για CMV δειγμάτων από τη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης 2a ενός προφυλακτικού σχήματος έναντι του CMV που αναφέρεται παραπάνω, τα οποία συμπληρώθηκαν από 64 υπολειπόμενα δείγματα από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και 98 τεχνητά δείγματα που δημιουργήθηκαν με την προσθήκη καλλιεργημένου ιού CMV (στέλεχος Merlin) σε αρνητικό για CMV πλάσμα με EDTA.

Ο Πίνακας 33 και η Εικόνα 6 έως την Εικόνα 8 παρουσιάζουν την παλινδρόμηση κατά Deming των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) από τις εξετάσεις cobas® CMV και TaqMan® CMV Test για όλα τα κέντρα συνολικά για τον πληθυσμό με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Πίνακας 33 Εκτιμήσεις παραμέτρων της παλινδρόμησης κατά Deming μεταξύ ιικών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test)

Δείγματα	Αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων	Παράμετρος	Εκτίμηση παραμέτρου	Τυπικό Σφάλμα	95% CI ^a 95% CI ^b	r
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	543	Σημείο Τομής	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	543	Κλίση	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Κλινικά δείγματα	445	Σημείο Τομής	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Κλινικά δείγματα	445	Κλίση	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Δείγματα με προσθήκη ιού	98	Σημείο Τομής	0,012 Δ/Ι	0,063	(-0,114, 0,138) Δ/Ι	0,99
Δείγματα με προσθήκη ιού	98	Κλίση	0,985 Δ/Ι	0,013	(0,960, 1,010) Δ/Ι	0,99

Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 IU/mL έως 9,1E+06 IU/mL.

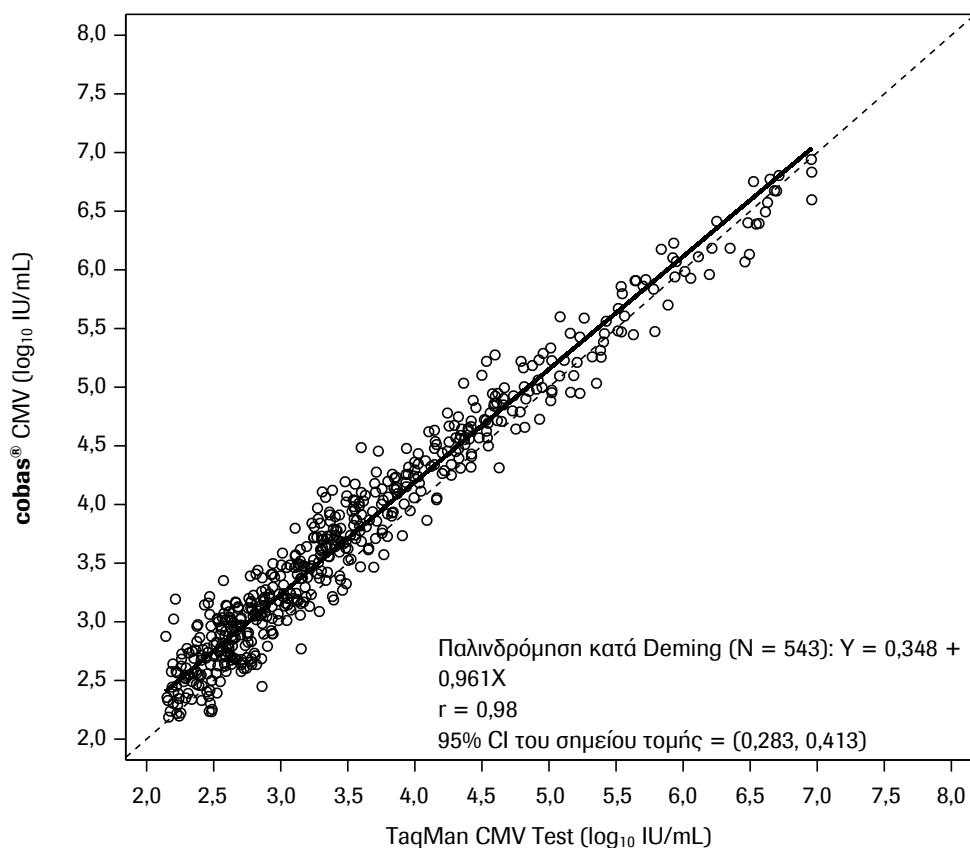
^a Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

^b Προσαρμογή συσχέτισης μεταξύ δειγμάτων από τους ίδιους ασθενείς με τη μέθοδο bootstrap με 500 επαναλήψεις.

* Υποδηλώνει το 50ο εκατοστημόριο της κατανομής των εκτιμήσεων παραμέτρων με τη μέθοδο bootstrap.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Δ/Ι = δεν ισχύει, r = συντελεστής συσχέτισης.

Εικόνα 6 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ικτών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού)



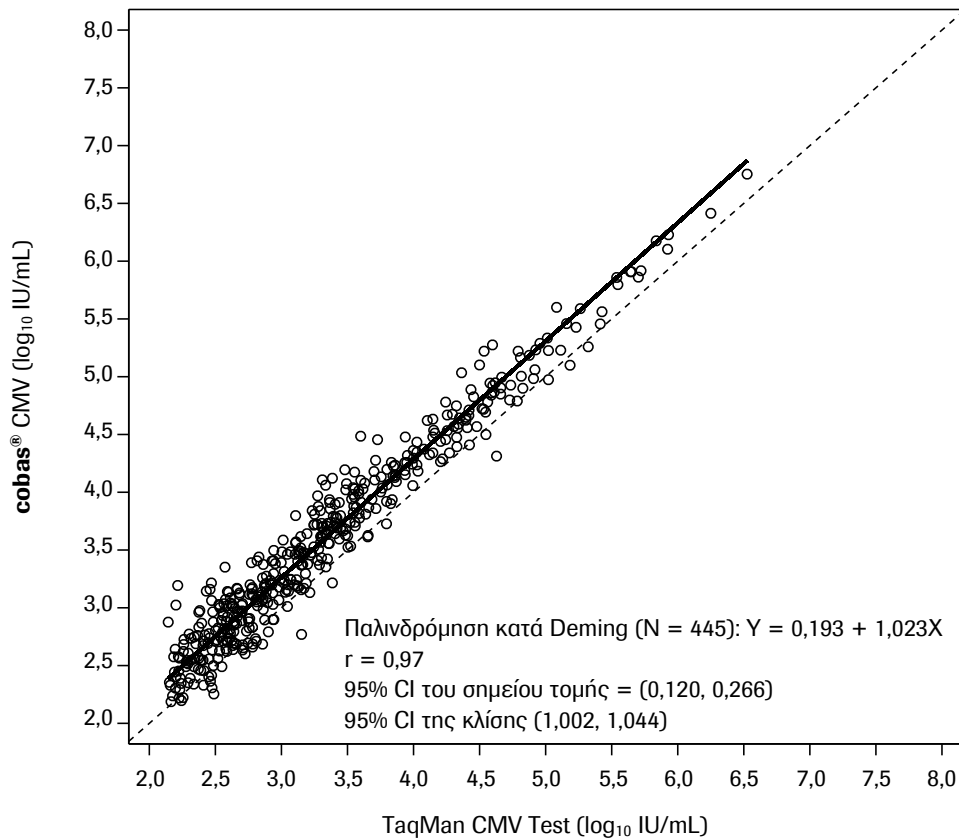
Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

Η εικόνα περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων $1,37E+02$ IU/mL έως $9,1E+06$ IU/mL.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

r = συντελεστής συσχέτισης.

Εικόνα 7 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ικτών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό με SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, κλινικά δείγματα)



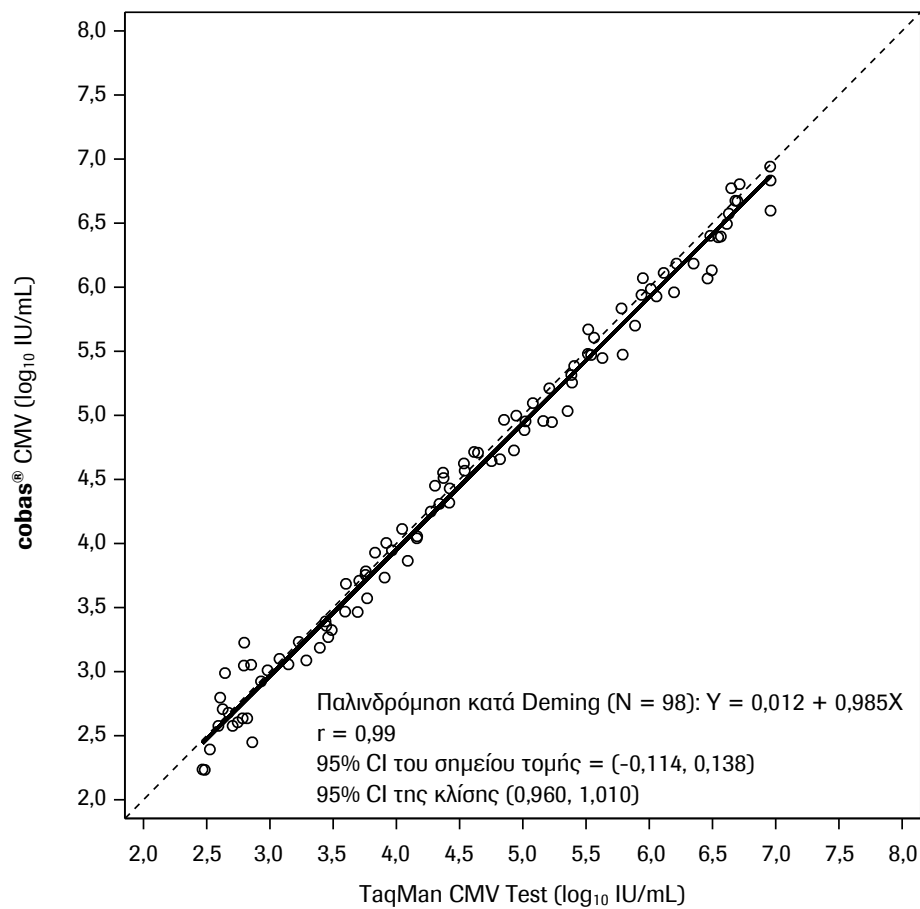
Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

Η εικόνα περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων $1,37E+02$ IU/mL έως $9,1E+06$ IU/mL.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

r = συντελεστής συσχέτισης.

Εικόνα 8 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ικτών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, δείγματα με προσθήκη ιού)



Σημείωση: CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

r = συντελεστής συσχέτισης.

Συστηματικό σφάλμα στα επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου

Ο Πίνακας 34 παρακάτω παρουσιάζει το συστηματικό σφάλμα μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test στα πέντε επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου από 2,14 log₁₀ IU/mL έως 7,00 log₁₀ IU/mL με συναφή μη μετασχηματισμένα ισοδύναμα.

Πίνακας 34 Συστηματικό σφάλμα μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test (log₁₀ IU/mL) στα πέντε επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου (κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού)

Δείγματα	Επίπεδο ιικού φορτίου (Ανά εξέταση TaqMan® CMV Test)	Συστηματική διαφορά ^a
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,265 log ₁₀ IU/mL (1,15E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,243 log ₁₀ IU/mL (3,74E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,221 log ₁₀ IU/mL (1,19E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,192 log ₁₀ IU/mL (5,56E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,075 log ₁₀ IU/mL (1,89E+06 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,242 log ₁₀ IU/mL (1,02E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,255 log ₁₀ IU/mL (4,00E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,268 log ₁₀ IU/mL (1,53E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,285 log ₁₀ IU/mL (9,28E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,354 log ₁₀ IU/mL (1,26E+07 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	-0,020 log ₁₀ IU/mL (-6,19E+00 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	-0,028 log ₁₀ IU/mL (-3,17E+01 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	-0,037 log ₁₀ IU/mL (-1,46E+02 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	-0,048 log ₁₀ IU/mL (-1,05E+03 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	-0,093 log ₁₀ IU/mL (-1,93E+06 IU/mL)

^a Διαφορά σε IU/mL που υπολογίζεται ως 10(Εκτίμηση log₁₀ IU/mL για cobas® CMV) - 10(Επίπεδο ιικού φορτίου log₁₀ IU/mL για TaqMan® CMV Test).

Μέση κατά ζεύγη διαφορά

Ο Πίνακας 35 παρακάτω παρουσιάζει τη μέση κατά ζεύγη διαφορά μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test σε αντιπροσωπευτικές τιμές κατωφλίου και τα αντίστοιχα 95% CI που υπολογίστηκαν με τη χρήση του ελέγχου t κατά ζεύγη.²⁸

Πίνακας 35 Μέση τιμή κατά ζεύγη διαφορών ιικού φορτίου της εξέτασης cobas® CMV μείον την εξέταση TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) στα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων (IU/mL) στον πληθυσμό SOT

Δείγματα	Αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων ^a (IU/mL)	N	Μέση τιμή κατά ζεύγη διαφοράς (\log_{10} IU/mL)	SE για μέση τιμή κατά ζεύγη διαφοράς (\log_{10} IU/mL)	95% CI (\log_{10} IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	1,37E+02 έως < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+03 έως < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+04 έως < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Κλινικά δείγματα	1,37E+02 έως < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Κλινικά δείγματα	2,0E+03 έως < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Κλινικά δείγματα	2,0E+04 έως < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Κλινικά δείγματα	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Κλινικά δείγματα	Συνολικά	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Δείγματα με προσθήκη ιού	1,37E+02 έως < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+03 έως < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+04 έως < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Δείγματα με προσθήκη ιού	≥ 1,0E+05	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 IU/mL έως 9,1E+06 IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα εντός του γραμμικού εύρους και στις δύο αναλύσεις κατηγοριοποιήθηκαν στα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

^a Ισοδύναμα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων (IU/mL) για 1,37E+02 έως < 2,0E+03 (IU/mL) = 2,137 έως < 3,301 (\log_{10} IU/mL), 2,0E+03 έως < 2,0E+04 (IU/mL) = 3,301 έως < 4,301 (\log_{10} IU/mL), 2,0E+04 έως < 1,0E+05 (IU/mL) = 4,301 έως < 5,000 (\log_{10} IU/mL) και ≥ 1,0E+05 (IU/mL) = ≥ 5,000 (\log_{10} IU/mL).

N = αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων, SE = τυπικό σφάλμα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Επιτρεπόμενη συνολική διαφορά (ATD)

Ο Πίνακας 36 σε συνδυασμό με την Εικόνα 9 έως την Εικόνα 11 παρακάτω παρουσιάζουν τα αποτελέσματα ATD με τη χρήση των μεμονωμένων κατά ζεύγη διαφορών μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test έναντι των μέσων τιμών τους σε αντιπροσωπευτικές τιμές κατωφλίου και υπολογίζουν το ποσοστό των κατά ζεύγη αποτελεσμάτων στη ζώνη ATD.

Πίνακας 36 Ποσοστό δειγμάτων πληθυσμού SOT εντός των διαστημάτων ζώνης επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) (IU/mL) (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test)

Δείγματα	Κατηγορία διαστήματος	Εύρος διαστήματος ^a (IU/mL)	Ποσοστό κατά ζεύγη δειγμάτων εντός της ζώνης ATD % (n/N)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	95,6% (239/250)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	89,6% (103/115)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,10E+06	95,5% (170/178)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	-	94,3% (512/543)
Κλινικά δείγματα	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	95,2% (216/227)
Κλινικά δείγματα	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	88,2% (90/102)
Κλινικά δείγματα	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,10E+06	93,1% (108/116)
Κλινικά δείγματα	Συνολικά	-	93,0% (414/445)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	100,0% (23/23)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	100,0% (13/13)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,10E+06	100,0% (62/62)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	-	100,0% (98/98)

Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 IU/mL έως 9,1E+06 IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν στα διαστήματα ικού φορτίου με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

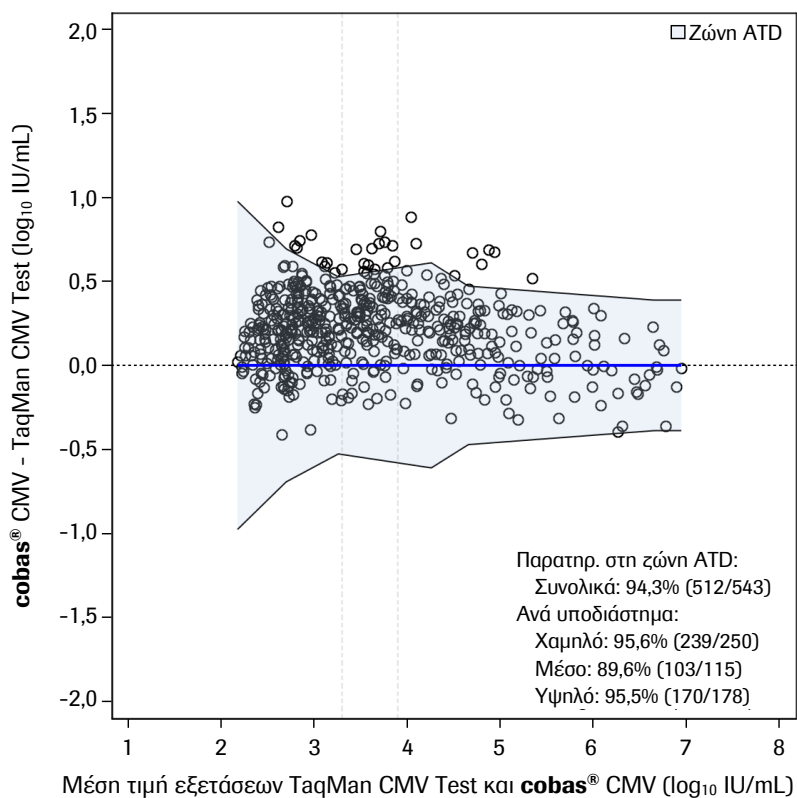
Ζώνη ATD = ζώνη επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς.

^a Τα ιατρικά συναφή ισοδύναμα διαστήματα (IU/mL) για 1,37E+02 έως < 2,0E+03, 2,0E+03 έως < 8,0E+03 και 8,0E+03 έως 9,1E0+06 σε log₁₀ IU/mL είναι 2,137 έως < 3,301, 3,301 έως < 3,903 και 3,903 έως 6,959 αντίστοιχα.

N = συνολικός αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων εντός του κατάλληλου διαστήματος.

n = αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων που συμπεριλήφθηκαν στη ζώνη ATD εντός του κατάλληλου διαστήματος.

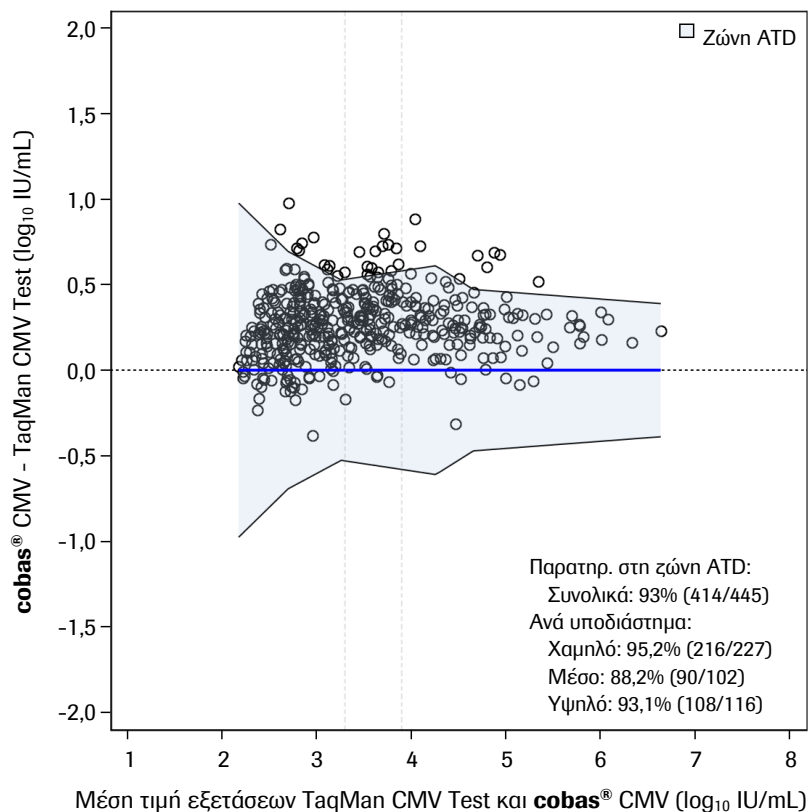
Εικόνα 9 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) μεμονωμένων διαφορών ιικού φορτίου έναντι της μέσης τιμής τους (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού)



ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Η εικόνα περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων $1,37E+02$ IU/mL έως $9,1E+06$ IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν στα διαστήματα ιικού φορτίου με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

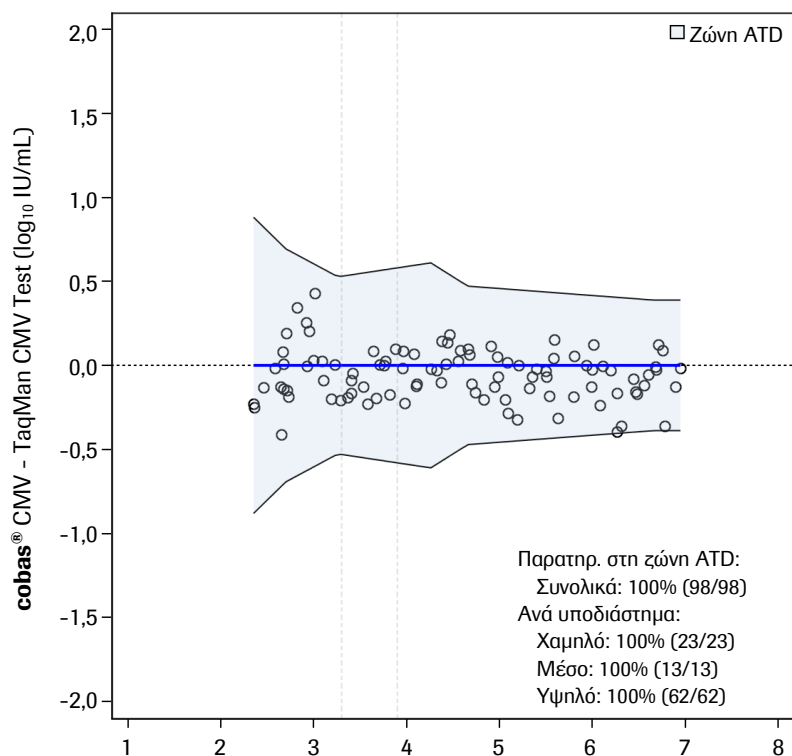
Εικόνα 10 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) μεμονωμένων διαφορών ιικών φορτίων έναντι της μέσης τιμής τους (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, κλινικά δείγματα)



ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Σημείωση: Είκοσι έξι δείγματα από εννιά ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Η εικόνα περιλαμβάνει μόνο κατά ζεύγη δείγματα με κατά ζεύγη αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του αλληλοκαλυπτόμενου γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων $1,37E+02$ IU/mL έως $9,1E+06$ IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν στα διαστήματα ιικού φορτίου με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

Εικόνα 11 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) μεμονωμένων διαφορών ιικών φορτίων έναντι της μέσης τιμής τους (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό SOT (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test, δείγματα με προσθήκη ιού)



Μέση τιμή εξετάσεων TaqMan CMV Test και cobas® CMV (\log_{10} IU/mL)

ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Συμφωνία με αρνητικά δείγματα

Τριάντα αρνητικά για CMV IgG δείγματα εξετάστηκαν και με τις δύο αναλύσεις και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 37.

Πίνακας 37 Αποτελέσματα αρνητικών για CMV IgG δειγμάτων (cobas® CMV έναντι TaqMan® CMV Test)

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

Σημείωση: Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLoQ) είναι 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός, IgG = ανοσοσφαιρίνη G.

Αξιολόγηση κλινικής απόδοσης: πληθυσμός που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT)

Η μελέτη σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της συμφωνίας μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test σε πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT). Εξετάστηκαν τα υπολειπόμενα δείγματα από μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική δοκιμή κυμαινόμενης δόσης φάσης 2 της μπινκιδοφοβίρης για προφύλαξη από τον ιό CMV²¹.

Όλα τα αξιολογήσιμα δείγματα που εξετάστηκαν συλλέχθηκαν σε ένα χρονικό διάστημα από 258 ασθενείς συνολικά. Οι περιοχές στόχου της ανάλυσης υποβλήθηκαν σε αλληλούχιση για δείγματα με απόκλιση > 0,5 log₁₀ IU/mL μεταξύ των δύο αναλύσεων, καθώς και για μια αντιπροσωπευτική ομάδα δειγμάτων χωρίς απόκλιση μέτρησης. Οι αλληλουχίες που σχετίζονταν με μέση απόκλιση > 0,9 log₁₀ IU/mL ορίστηκαν ως «υψηλής επίδρασης». Προσδιορίστηκαν μόνο οι υψηλής επίδρασης αλληλουχίες που επηρεάζουν τους στόχους για την εξέταση COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test.

Ο Πίνακας 38 παρακάτω συνοψίζει τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση των 258 ασθενών.

Πίνακας 38 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης ασθενών HSCT

Χαρακτηριστικό	Ομάδες	Στατιστικά στοιχεία
Συνολικός αριθμός ασθενών	Σύνολο, N	258
Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή ± SD	51 ± 12,3
Ηλικία (έτη)	Διάμεση τιμή	51
Ηλικία (έτη)	Εύρος	21–71
Φύλο, n (%)	Άνδρες	144 (55,8%)
Φύλο, n (%)	Γυναίκες	114 (44,2%)
Εθνικότητα, n (%)	Ισπανόφωνοι / Λατινοαμερικάνοι	24 (9,3%)
Εθνικότητα, n (%)	Μη Ισπανόφωνοι / Μη Λατινοαμερικάνοι	230 (89,1%)
Εθνικότητα, n (%)	Άγνωστη	4 (1,6%)
Φυλή, n (%)	Ασιάτες	15 (5,8%)
Φυλή, n (%)	Νέγροι/Αφροαμερικανοί	10 (3,9%)
Φυλή, n (%)	Λευκοί	228 (88,4%)
Φυλή, n (%)	Άλλο	5 (1,9%)
Σκέλος μελέτης, n (%)	Προφυλακτικό σχήμα έναντι του CMV	164 (63,6%)
Σκέλος μελέτης, n (%)	Εικονικό φάρμακο	61 (23,6%)
Σκέλος μελέτης, n (%)	Αποτυχία ελέγχου	33 (12,8%)

Σημείωση: Ένας ασθενής με μη διαθέσιμες πληροφορίες ή πληροφορίες που δεν αναφέρθηκαν κατηγοριοποιήθηκε ως «άγνωστος» για το αντίστοιχο χαρακτηριστικό. Οι παρακάτω κοόρτες συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία προφυλακτικού σχήματος έναντι του CMV για το σκέλος μελέτης: Κοόρτη θεραπείας CMX001 1, κοόρτη θεραπείας CMX001 2, κοόρτη θεραπείας CMX001 3 και κοόρτη θεραπείας CMX001 4.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός, SD = τυπική απόκλιση.

Κλινική συμφωνία στον πληθυσμό HSCT

Συμφωνία κατά την αρχική αξιολόγηση με βάση τις τιμές κατωφλίου ηκού φορτίου

Ο Πίνακας 39 παρουσιάζει τη συμφωνία μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου Target Not Detected κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Πίνακας 39 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων cobas® και TaqMan® CMV Test με τη χρήση τιμής κατωφλίου target not detected στον πληθυσμό HSCT

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test Target Not Detected	TaqMan® CMV Test Ανιχνεύθηκε	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0% (71,5%, 100,0%)
Ανιχνεύθηκε	8*	48	56	85,7% (73,8%, 93,6%)
Σύνολο	19	48	67	-
Συμφωνία στηλών (95% ακριβές CI)	57,9% (33,5%, 79,7%)	100,0% (92,6%, 100,0%)	-	-
Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	88,1% (77,8%, 94,7%)	-	-	-
Τιμή p ^a	0,0078	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

* 1 από τα 8 ασύμφωνα δείγματα προερχόταν από ασθενείς με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^a Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Ο Πίνακας 40 παρουσιάζει τη συμφωνία μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,37E+02 IU/mL κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Πίνακας 40 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,37E+02 IU/mL στον πληθυσμό HSCT

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	36	1	37	97,3% (85,8%, 99,9%)
≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	1	29	30	96,7% (82,8%, 99,9%)
Σύνολο	37	30	67	-
Συμφωνία στηλών (95% ακριβές CI)	97,3% (85,8%, 99,9%)	96,7% (82,8%, 99,9%)	-	-
Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	97,0% (89,6%, 99,6%)	-	-	-
Τιμή p ^a	1,0000	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 1,37E+02 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log₁₀ IU/mL)».

0 από τα 2 ασύμφωνα δείγματα προερχόταν από ασθενείς με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^a Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Ο Πίνακας 41 παρουσιάζει τη συμφωνία μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 5,0E+02 IU/mL κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Πίνακας 41 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 5,0E+02 IU/mL στον πληθυσμό HSCT

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 5,0E+02 IU/mL (< 2,699 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,0E+02 IU/mL (≥ 2,699 log ₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
< 5,0E+02 IU/mL (< 2,699 log ₁₀ IU/mL)	43	1	44	97,7% (88,0%, 99,9%)
≥ 5,0E+02 IU/mL (≥ 2,699 log ₁₀ IU/mL)	0	23	23	100,0% (85,2%, 100,0%)
Σύνολο	43	24	67	-
Συμφωνία στηλών (95% ακριβές CI)	100,0% (91,8%, 100,0%)	95,8% (78,9%, 99,9%)	-	-
Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	98,5% (92,0%, 100,0%)	-	-	-
Τιμή p ^a	1,0000	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 5,0E+02 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 5,0E+02 IU/mL (< 2,699 log₁₀ IU/mL)».

0 από το 1 ασύμφωνο δείγμα προερχόταν από ασθενείς με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^a Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Ο Πίνακας 42 παρουσιάζει τη συμφωνία μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,8E+03 IU/mL κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Πίνακας 42 Ανάλυση συμφωνίας των αποτελεσμάτων των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test με τη χρήση της τιμής κατωφλίου 1,8 E+03 IU/mL στον πληθυσμό HSCT

cobas® CMV κατά την αρχική αξιολόγηση	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log ₁₀ IU/mL)	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log ₁₀ IU/mL)	48	0	48	100,0% (92,6%, 100,0%)
≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log ₁₀ IU/mL)	2	17	19	89,5% (66,9%, 98,7%)
Σύνολο	50	17	67	-
Συμφωνία στηλών (95% ακριβές CI)	96,0% (86,3%, 99,5%)	100,0% (80,5%, 100,0%)	-	-
Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	97,0% (89,6%, 99,6%)	-	-	-
Τιμή ρ ^a	0,5000	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας κατά την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Τα δείγματα με αποτέλεσμα «Target Not Detected» ή με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κάτω από 1,8E+03 IU/mL κατηγοριοποιήθηκαν ως «< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log₁₀ IU/mL)».

0 από τα 2 ασύμφωνα δείγματα προερχόταν από ασθενείς με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^a Υπολογίστηκε με τη χρήση του ελέγχου McNemar.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL, 1,8E+03 IU/mL = 2.000 αντίγραφο/mL.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Ανάλυση υποχώρησης επεισοδίων CMV

Ο Πίνακας 43 παρακάτω παρουσιάζει τις αναλύσεις συμφωνίας της υποχώρησης επεισοδίων CMV ανά χρονικό σημείο για αιμικούς ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV.

Πίνακας 43 Ανάλυση συμφωνίας της υποχώρησης επεισοδίων CMV ανά χρονικό σημείο για αιμικούς ασθενείς HSCT που ξεκίνησαν θεραπεία έναντι του CMV

Χρονικό σημείο	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	TaqMan® CMV Test Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
Ημέρα 14	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	0	0	0	NC
Ημέρα 14	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	0	14	14	100,0% (76,8%, 100,0%)
Ημέρα 14	Σύνολο	0	14	14	-
Ημέρα 14	Συμφωνία στηλών (95% ακριβές CI)	NC	100,0% (76,8%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 14	Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	100,0% (76,8%, 100,0%)	-	-	-

Χρονικό σημείο	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	TaqMan® CMV Test Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	Σύνολο	Συμφωνία σειρών (95% ακριβές CI)
Ημέρα 21	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	1	0	1	100,0% (2,5%, 100,0%)
Ημέρα 21	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	0	12	12	100,0% (73,5%, 100,0%)
Ημέρα 21	Σύνολο	1	12	13	-
Ημέρα 21	Συμφωνία σπλών (95% ακριβές CI)	100,0% (2,5%, 100,0%)	100,0% (73,5%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 21	Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία (95% ακριβές CI)	100,0% (75,3%, 100,0%)	-	-	-
Ημέρα 28	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	2	0	2	100,0% (15,8%, 100,0%)
Ημέρα 28	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	0	7	7	100,0% (59,0%, 100,0%)
Ημέρα 28	Σύνολο	2	7	9	-
Ημέρα 28	Συμφωνία στήλης	100,0% (15,8%, 100,0%)	100,0% (59,0%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 28	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)	100,0% (66,4%, 100,0%)	-	-	-
Ημέρα 49	Υποχώρηση επεισοδίου CMV ^a	3	0	3	100,0% (29,2%, 100,0%)
Ημέρα 49	Χωρίς υποχώρηση επεισοδίου CMV	0	1	1	100,0% (2,5%, 100,0%)
Ημέρα 49	Σύνολο	3	1	4	-
Ημέρα 49	Συμφωνία στήλης	100,0% (29,2%, 100,0%)	100,0% (2,5%, 100,0%)	-	-
Ημέρα 49	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)	100,0% (39,8%, 100,0%)	-	-	-

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με κατά ζεύγη αποτελέσματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας την ημέρα 14, 21, 28 ή 49 μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV και με κατάσταση υποχώρησης διαθέσιμη για κάθε αντίστοιχη ανάλυση. Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε υποχώρηση του επεισοδίου CMV και με τις δύο αναλύσεις την ημέρα 28 και η κατάσταση υποχώρησης των ασθενών διατηρήθηκε έως την ημέρα 49. Κανένας από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανάλυση δεν παρουσίασε υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

^a Η υποχώρηση του επεισοδίου CMV ορίστηκε ως 2 διαδοχικά δείγματα (με διάστημα κατά προτίμηση μίας εβδομάδας μεταξύ των δειγματοληψιών) κάτω από την τιμή LLoQ μετά από εξέταση με την ανάλυση TaqMan® CMV Test (137 IU/mL), το οποίο συνάδει με τις συστάσεις των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών, δηλ. συνιστώνται 2 διαδοχικά «αρνητικά» δείγματα ως τελικό σημείο ικού φορτίου για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων CMV.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός. NC = μη υπολογίσιμο.

Ο Πίνακας 44 παρακάτω παρουσιάζει τη συνολική ποσοστιαία συμφωνία από την ανάλυση συμφωνίας της υποχώρησης των επεισοδίων CMV μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test για ιαμικούς ασθενείς την ημέρα 14, την ημέρα 21, την ημέρα 28 και την ημέρα 49. Η τιμή OPA υπολογίστηκε ως 100% για όλα τα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος. Συνεπώς, το κριτήριο αποδοχής για την τιμή OPA ικανοποιήθηκε.

Πίνακας 44 Συνολική ποσοστιαία συμφωνία από την ανάλυση συμφωνίας της υποχώρησης επεισοδίων CMV για ιαμικούς ασθενείς HSCT που ξεκίνησαν τη θεραπεία έναντι του CMV

Χρονικό σημείο	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία Δεν υποχώρησε	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία Υποχώρησε	Συνολική ποσοστιαία συμφωνία (OPA)	Ακριβές 95% CI Συνολική ποσοστιαία συμφωνία
Ημέρα 14	100,0% (14/14)	NC	100,0% (14/14)	(76,8%, 100,0%)
Ημέρα 21	100,0% (12/12)	100,0% (1/1)	100,0% (13/13)	(75,3%, 100,0%)
Ημέρα 28	100,0% (7/7)	100,0% (2/2)	100,0% (9/9)	(66,4%, 100,0%)
Ημέρα 49	100,0% (1/1)	100,0% (3/3)	100,0% (4/4)	(39,8%, 100,0%)

Σημείωση: Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε υποχώρηση του επεισοδίου CMV και με τις δύο αναλύσεις την ημέρα 28 και η κατάσταση υποχώρησης των ασθενών διατηρήθηκε έως την ημέρα 49. Κανένας από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανάλυση δεν παρουσίασε υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών. Η υποχώρηση του επεισοδίου CMV ορίστηκε ως 2 διαδοχικά δείγματα (με διάστημα κατά προτίμηση μίας εβδομάδας μεταξύ των δειγματοληψιών) κάτω από την τιμή LLoQ μετά από εξέταση με την ανάλυση TaqMan® CMV Test (1,37E+02 IU/mL), το οποίο συνάδει με τις συστάσεις των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών, δηλ. συνιστώνται 2 διαδοχικά «αρνητικά» δείγματα ως τελικό σημείο ικού φορτίου για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων CMV.

CMV = κυτταρομεγαλοϊός, LLoQ = κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης, NC = μη υπολογίσιμο.

Συνολική συμφωνία στα επίπεδα ιικού φορτίου

Ο Πίνακας 45 παρακάτω παρουσιάζει τη συνολική συμφωνία των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test και για τα 1.367 κατά ζεύγη δείγματα στη μελέτη κλινικής συμφωνίας.

Πίνακας 45 Συνολική συμφωνία μεταξύ αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV στον πληθυσμό HSCT

Όλα τα κατά ζεύγη δείγματα cobas® CMV (\log_{10} IU/mL)	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,137 έως < 2,699	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 2,699 έως < 3,255	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) 3,255 έως < 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) \geq 3,899	TaqMan® CMV Test (\log_{10} IU/mL) Σύνολο
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 έως < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 έως < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 έως 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Σύνολο	1.073	175	50	30	27	12	1.367

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν όλα τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας. Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLoQ) είναι 3,45E+01 IU/mL για την εξέταση cobas® CMV και 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε μία από τις πέντε τιμές εύρους ιικού φορτίου με βάση το αποτέλεσμα IU/mL κάθε αντίστοιχης ανάλυσης.

Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν επτά δείγματα από τρεις ασθενείς με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

* Το δείγμα προέρχεται από ασθενή με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

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

Ο Πίνακας 46 παρακάτω παρουσιάζει τη σύνοψη της συμφωνίας των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου για όλα τα κατά ζεύγη δείγματα από ασθενείς HSCT με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου (Target Not Detected, 137 IU/mL, 500 IU/mL και 1.800 IU/mL).

Πίνακας 46 Σύνοψη συμφωνίας αποτελεσμάτων ιικού φορτίου για ασθενείς HSCT με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου (όλα τα κατά ζεύγη δείγματα)

Τιμή κατωφλίου	Ποσοστιαία συμφωνία < Τιμή κατωφλίου 95% ακριβές CI (n/N)	Ποσοστιαία συμφωνία ≥ Τιμή κατωφλίου 95% ακριβές CI (n/N)	Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία 95% ακριβές CI (n/N)
Target Not Detected	85,6% (83,3%, 87,6%) (918/1.073)	91,5% (87,7%, 94,4%) (269/294)	86,8% (84,9%, 88,6%) (1187/1367)
1,37E+02 IU/mL (2,137 log ₁₀ IU/mL)	98,8% (98,0%, 99,3%) (1233/1248)	90,8% (84,1%, 95,3%) (108/119)	98,1% (97,2%, 98,8%) (1341/1367)
5,0E+02 IU/mL (2,699 log ₁₀ IU/mL)	98,5% (97,7%, 99,1%) (1279/1298)	89,9% (80,2%, 95,8%) (62/69)	98,1% (97,2%, 98,8%) (1341/1367)
1,8E+03 IU/mL (3,255 log ₁₀ IU/mL)	99,4% (98,8%, 99,7%) (1320/1328)	94,9% (82,7%, 99,4%) (37/39)	99,3% (98,7%, 99,6%) (1357/1367)

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν όλα τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας. Η τιμή LoD της εξέτασης cobas® CMV είναι 3,45E+01 IU/mL. Η τιμή LoD της εξέτασης TaqMan® CMV Test είναι 1,37E+02 IU/mL.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν με την ακριβή μέθοδο, με την παραδοχή ότι υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL, LoD = όριο ανίχνευσης.

Ο Πίνακας 47 παρακάτω παρουσιάζει τη συνολική συμφωνία των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test για δείγματα που λαμβάνονται από τους ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία έναντι του CMV, στα καθορισμένα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος του πρωτοκόλλου μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV.

Πίνακας 47 Συνολική συμφωνία μεταξύ αποτελεσμάτων ιικού φορτίου των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV από δείγματα στα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV στον πληθυσμό HSCT

Όλα τα χρονικά σημεία cobas® CMV (log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Target Not Detected	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,137 έως < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,699 έως < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 3,255 έως < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Σύνολο
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 έως < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 έως < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 έως 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Σύνολο	28	9	2	4	1	1	45

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν μόνο κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας στα χρονικά σημεία (ημέρα 14, ημέρα 21, ημέρα 28 ή ημέρα 49). Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLoQ) είναι 3,45E+01 IU/mL για την εξέταση cobas® CMV και 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε μία από τις πέντε τιμές εύρους ιικού φορτίου με βάση το αποτέλεσμα IU/mL κάθε αντίστοιχης ανάλυσης.

* Το δείγμα προέρχεται από ασθενή με υψηλής επίδρασης αναντιστοιχία αλληλουχιών.

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

Ο Πίνακας 48 παρακάτω παρουσιάζει τη σύνοψη της συμφωνίας των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου για τα κατά ζεύγη δείγματα στα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV από ασθενείς HSCT με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου (Target Not Detected, 137 IU/mL, 500 IU/mL και 1800 IU/mL).

Πίνακας 48 Σύνοψη συμφωνίας αποτελεσμάτων ιικού φορτίου για ασθενείς HSCT με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου (δείγματα στα χρονικά σημεία ενδιαφέροντος μετά την έναρξη της θεραπείας έναντι του CMV)

Τιμή κατωφλίου	Ποσοστιαία συμφωνία < Τιμή κατωφλίου 95% ακριβές CI (n/N)	Ποσοστιαία συμφωνία ≥ Τιμή κατωφλίου 95% ακριβές CI (n/N)	Συνολική Ποσοστιαία Συμφωνία 95% ακριβές CI (n/N)
Target Not Detected	60,7% (40,6%, 78,5%) (17/28)	94,1% (71,3%, 99,9%) (16/17)	73,3% (58,1%, 85,4%) (33/45)
1,37E+02 IU/mL (2,137 log ₁₀ IU/mL)	97,3% (85,8%, 99,9%) (36/37)	100,0% (63,1%, 100,0%) (8/8)	97,8% (88,2%, 99,9%) (44/45)
5,0E+02 IU/mL (2,699 log ₁₀ IU/mL)	92,3% (79,1%, 98,4%) (36/39)	100,0% (54,1%, 100,0%) (6/6)	93,3% (81,7%, 98,6%) (42/45)
1,8E+03 IU/mL (3,255 log ₁₀ IU/mL)	95,3% (84,2%, 99,4%) (41/43)	100,0% (15,8%, 100,0%) (2/2)	95,6% (84,9%, 99,5%) (43/45)

Σημείωση: Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν όλα τα κατά ζεύγη δείγματα που ήταν αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας. Η τιμή LoD της εξέτασης cobas® CMV είναι 3,45E+01 IU/mL. Η τιμή LoD της εξέτασης TaqMan® CMV Test είναι 1,37E+02 IU/mL.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) υπολογίστηκαν με την ακριβή μέθοδο, με την παραδοχή ότι υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

1 IU/mL = 1,1 αντίγραφο/mL, LoD = όριο ανίχνευσης.

Σύγκριση μεθόδων στον πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Πραγματοποιήθηκε μελέτη σύγκρισης μεθόδων για αξιολόγηση της απόδοσης της εξέτασης cobas® CMV σε σύγκριση με άλλη εξέταση ιικού φορτίου CMV εγκεκριμένη από τον FDA, την εξέταση TaqMan® CMV Test, για πληθυσμό που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 204 κατά ζεύγη δείγματα, συμπεριλαμβανομένων 107 θετικών για CMV δειγμάτων από τη δοκιμή προφύλαξης CMV φάσης 2 που αναφέρεται παραπάνω, τα οποία συμπληρώθηκαν από 97 δείγματα που δημιουργήθηκαν με την προσθήκη αρνητικού πλάσματος από λήπτες HSCT με καλλιεργημένο ιό CMV (στέλεχος Merlin).

Ο Πίνακας 49 παρουσιάζει τις εκτιμήσεις παραμέτρων της παλινδρόμησης κατά Deming για τα αποτελέσματα ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test ανά τύπο δείγματος.

Πίνακας 49 Εκτιμήσεις παραμέτρων της παλινδρόμησης κατά Deming για τα αποτελέσματα ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test στον πληθυσμό HSCT ανά τύπο δείγματος

Τύπος δείγματος	Αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων	Παράμετρος	Εκτίμηση παραμέτρου	Τυπικό σφάλμα	95% CI ^a 95% Bootstrap CI ^b	r
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	204	Σημείο τομής	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	204	Κλίση	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Κλινικά δείγματα	107	Σημείο τομής	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Κλινικά δείγματα	107	Κλίση	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Δείγματα με προσθήκη ιού	97	Σημείο τομής	-0,097 δ/ι	0,063	(-0,223, 0,028) δ/ι	0,99
Δείγματα με προσθήκη ιού	97	Κλίση	1,025 δ/ι	0,012	(1,000, 1,049) δ/ι	0,99

Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλάμβανε μόνο κατά ζεύγη κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού με αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του κοινού γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 έως 9,1E+06 IU/mL.

^a Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

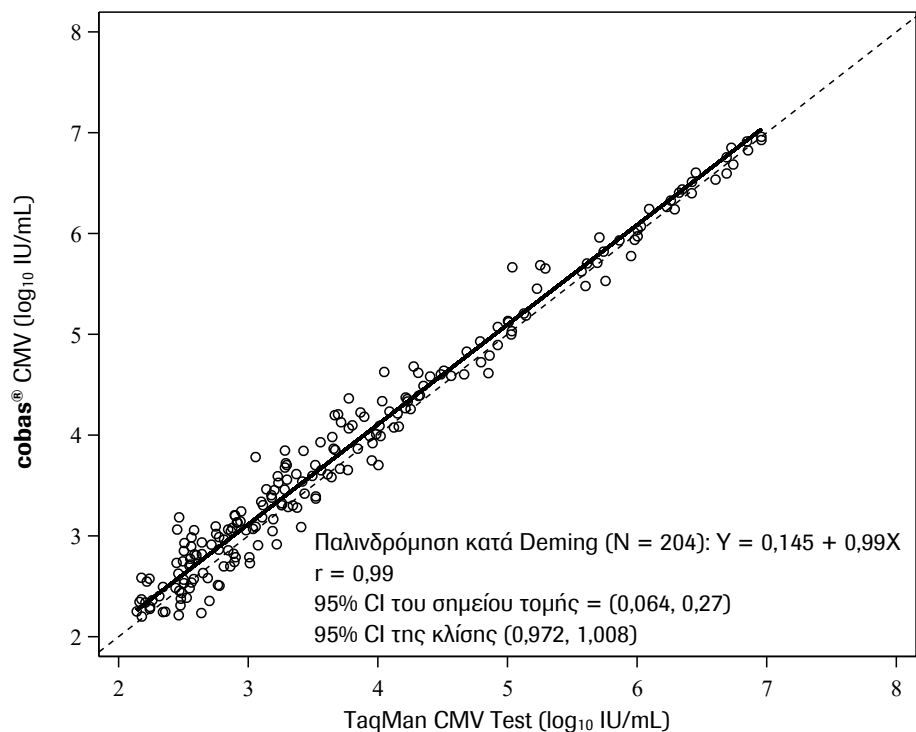
^b Προσαρμογή συσχέτισης μεταξύ δειγμάτων από τον ίδιο ασθενή με τη μέθοδο bootstrap με 500 επαναλήψεις.

* Υποδηλώνει το 50ο εκατοστημόριο της κατανομής των εκτιμήσεων παραμέτρων με τη μέθοδο bootstrap.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, cobas® CMV = cobas® CMV για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800, Δ/Ι = δεν ισχύει, r = συντελεστής συσχέτισης.

Η Εικόνα 12 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα για την παλινδρόμηση κατά Deming των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από συνδυασμό κλινικών δειγμάτων και δειγμάτων με προσθήκη ιού.

Εικόνα 12 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ιικών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (κλινικά δείγματα και δειγμάτων με προσθήκη ιού)

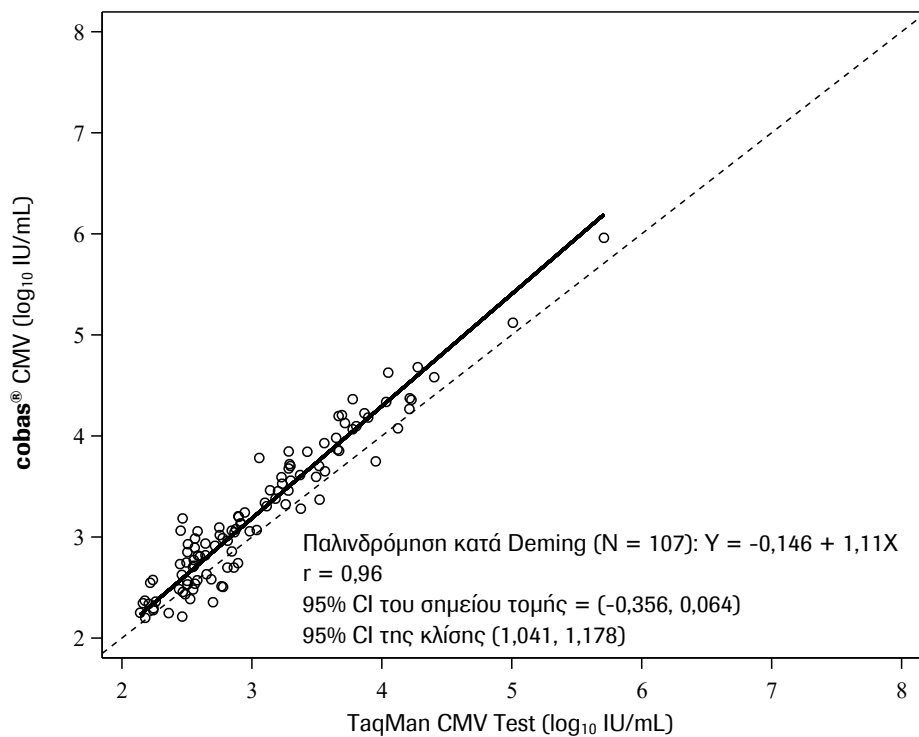


Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, r = συντελεστής συσχέτισης.

Η Εικόνα 13 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα για την παλινδρόμηση κατά Deming των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από κλινικά δείγματα.

Εικόνα 13 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ιικών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (κλινικά δείγματα)

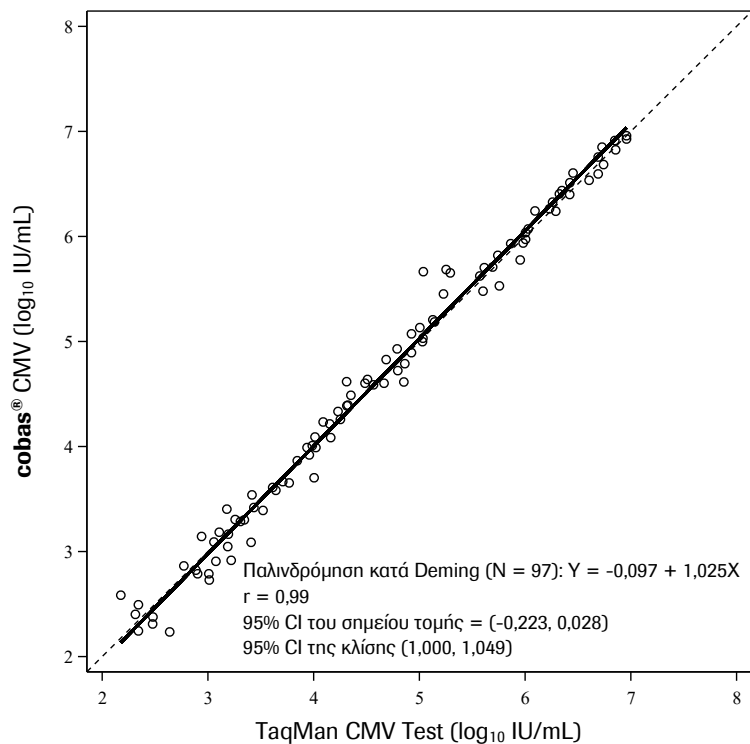


Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, r = συντελεστής συσχέτισης.

Η Εικόνα 14 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα για την παλινδρόμηση κατά Deming των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από δείγματα με προσθήκη ιού.

Εικόνα 14 Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης κατά Deming ιικών φορτίων (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (δείγματα με προσθήκη ιού)



CI = διάστημα εμπιστοσύνης, r = συντελεστής συσχέτισης.

Συστηματικό σφάλμα στα επιλεγμένα ιικά επίπεδα

Ο Πίνακας 50 παρακάτω παρουσιάζει το συστηματικό σφάλμα μεταξύ των εξετάσεων **cobas**® CMV και TaqMan® CMV Test σε πέντε επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου από 2,14 log₁₀ IU/mL έως 7,00 log₁₀ IU/mL με συναφή μη μετασηματισμένα ισοδύναμα.

Πίνακας 50 Συστηματικό σφάλμα μεταξύ των εξετάσεων **cobas**® CMV και TaqMan® CMV Test (log₁₀ IU/mL) στα πέντε επιλεγμένα επίπεδα ιικού φορτίου στον πληθυσμό HSCT (κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού)

Τύπος δείγματος	Επίπεδο ιικού φορτίου (ανά εξέταση TaqMan® CMV Test)	Συστηματική διαφορά μεταξύ των εξετάσεων cobas ® CMV και TaqMan® CMV Test
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,124 log ₁₀ IU/mL (4,51E+01 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,118 log ₁₀ IU/mL (1,56E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,112 log ₁₀ IU/mL (5,32E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,105 log ₁₀ IU/mL (2,74E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,075 log ₁₀ IU/mL (1,89E+06 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,089 log ₁₀ IU/mL (3,12E+01 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,151 log ₁₀ IU/mL (2,08E+02 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,212 log ₁₀ IU/mL (1,13E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,294 log ₁₀ IU/mL (9,68E+03 IU/mL)
Κλινικά δείγματα	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,624 log ₁₀ IU/mL (3,21E+07 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	-0,044 log ₁₀ IU/mL (-1,31E+01 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	-0,030 log ₁₀ IU/mL (-3,29E+01 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	-0,016 log ₁₀ IU/mL (-6,36E+01 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,003 log ₁₀ IU/mL (6,93E+01 IU/mL)
Δείγματα με προσθήκη ιού	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,078 log ₁₀ IU/mL (1,97E+06 IU/mL)

Μέση κατά ζεύγη διαφορά

Ο Πίνακας 51 παρακάτω παρουσιάζει την εκτίμηση συστηματικού σφάλματος ως παρατηρούμενη μέση κατά ζεύγη διαφορά ιικού φορτίου ανά τύπο δείγματος. Το συνολικό συστηματικό σφάλμα υπολογίστηκε ως 0,107 log₁₀ IU/mL κατά μέσο όρο σε όλο το κοινό γραμμικό εύρος για συνδυασμό κλινικών δειγμάτων και δειγμάτων με προσθήκη ιού. Ο πίνακας παρουσιάζει επίσης την εκτίμηση συστηματικού σφάλματος στρωματοποιημένη κατά τα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων.

Πίνακας 51 Μέση κατά ζεύγη διαφορά ιικού φορτίου (log₁₀ IU/mL) μεταξύ των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test στα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων (IU/mL) στον πληθυσμό HSCT ανά τύπο δείγματος

Τύπος δείγματος	Αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων (IU/mL) ^a	N	Μέση τιμή κατά ζεύγη διαφοράς (log ₁₀ IU/mL)	SE για μέση τιμή κατά ζεύγη διαφοράς (log ₁₀ IU/mL)	95% CI (log ₁₀ IU/mL)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	1,37E+02 έως < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+03 έως < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+04 έως < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	1,0E+05 έως 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Κλινικά δείγματα	1,37E+02 έως < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Κλινικά δείγματα	2,0E+03 έως < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Κλινικά δείγματα	2,0E+04 έως < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Κλινικά δείγματα	1,0E+05 έως 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Κλινικά δείγματα	Συνολικά	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Δείγματα με προσθήκη ιού	1,37E+02 έως < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+03 έως < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Δείγματα με προσθήκη ιού	2,0E+04 έως < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Δείγματα με προσθήκη ιού	1,0E+05 έως 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλάμβανε μόνο συνδυασμό κατά ζεύγη κλινικών δειγμάτων και δειγμάτων με προσθήκη ιού με αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του κοινού γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 έως 9,1E+06 IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε ιατρικά συναφή διαστήματα με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός κατά ζεύγη δειγμάτων, SE = τυπικό σφάλμα.

^a Ισοδύναμα αντιπροσωπευτικά διαστήματα λήψης αποφάσεων (IU/mL) για 1,37E+02 έως < 2,0E+03 (IU/mL) = 2,137 έως < 3,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+03 έως < 2,0E+04 (IU/mL) = 3,301 έως < 4,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+04 έως < 1,0E+05 (IU/mL) = 4,301 έως < 5,000 (log₁₀ IU/mL) και ≥ 1,0E+05 (IU/mL) = ≥ 5,000 (log₁₀ IU/mL).

Επιτρεπόμενη συνολική διαφορά

Ο Πίνακας 52 παρακάτω παρουσιάζει το ποσοστό αποτελεσμάτων εντός του χαμηλού, μέσου και υψηλού διαστήματος της ζώνης επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς ανά τύπο δείγματος.

Πίνακας 52 Ποσοστό δειγμάτων στο χαμηλό, μέσο και υψηλό διάστημα εντός της ζώνης επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς στον πληθυσμό HSCT ανά τύπο δείγματος

Τύπος δείγματος	Κατηγορία διαστήματος	Εύρος διαστήματος (IU/mL) ^a	Ποσοστό δειγμάτων εντός της ζώνης ATD
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	98,9% (88/89)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	93,9% (31/33)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,1E+06	98,8% (81/82)
Κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	-	98,0% (200/204)
Κλινικά δείγματα	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	98,5% (65/66)
Κλινικά δείγματα	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	91,3% (21/23)
Κλινικά δείγματα	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,1E+06	100,0% (18/18)
Κλινικά δείγματα	Συνολικά	-	97,2% (104/107)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Χαμηλό	1,37E+02 έως < 2,0E+03	100,0% (23/23)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Μέσο	2,0E+03 έως < 8,0E+03	100,0% (10/10)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Υψηλό	8,0E+03 έως 9,1E+06	98,4% (63/64)
Δείγματα με προσθήκη ιού	Συνολικά	-	99,0% (96/97)

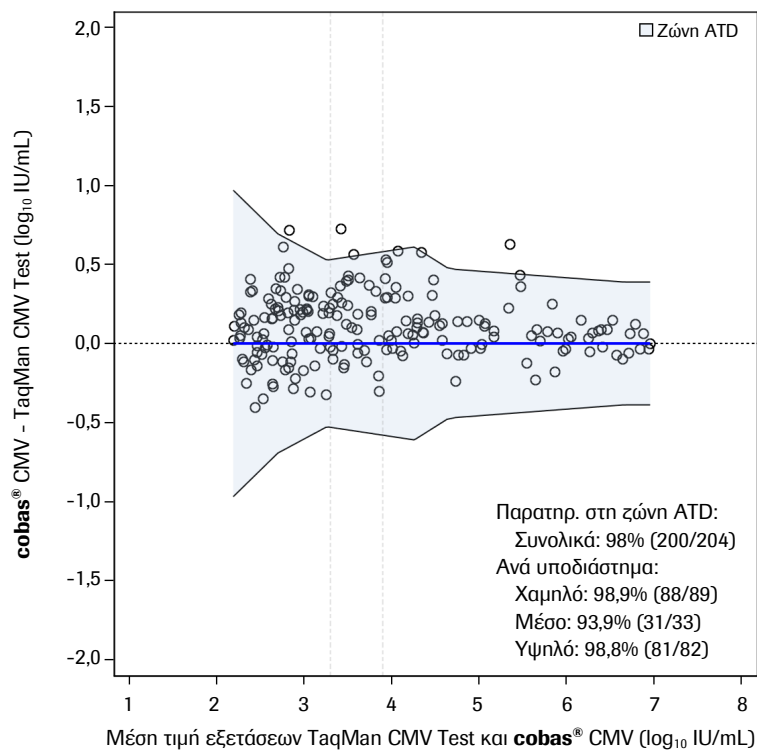
Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών. Ο πίνακας περιλάμβανε μόνο κατά ζεύγη δείγματα με αποτελέσματα, τα οποία ήταν το καθένα εντός του κοινού γραμμικού εύρους και των δύο αναλύσεων 1,37E+02 έως 9,1E+06 IU/mL. Τα κατά ζεύγη αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν στα διαστήματα με βάση το αποτέλεσμα της εξέτασης TaqMan® CMV Test (IU/mL).

ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά.

^a Τα ιατρικά συναφή ισοδύναμα διαστήματα (IU/mL) για 1,37E+02 έως < 2,0E+03, 2,0E+03 έως < 8,0E+03 και 8,0E+03 έως 9,1E+06 σε log₁₀ IU/mL είναι 2,137 έως < 3,301, 3,301 έως < 3,903 και 3,903 έως 6,959 αντίστοιχα.

Η Εικόνα 15 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από συνδυασμό κλινικών δειγμάτων και δειγμάτων με προσθήκη ιού.

Εικόνα 15 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (κλινικά δείγματα και δείγματα με προσθήκη ιού)

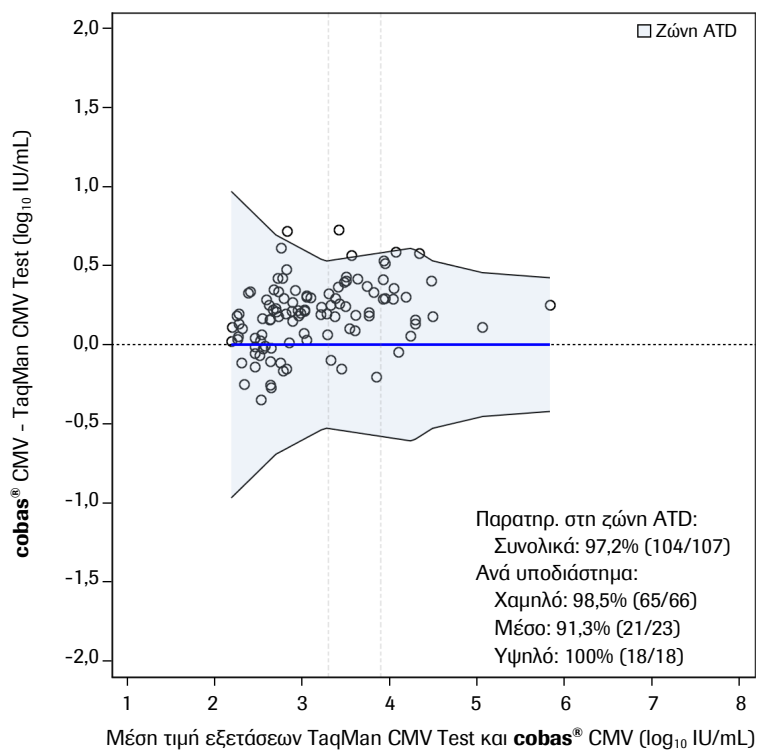


Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Η Εικόνα 16 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από κλινικά δείγματα.

Εικόνα 16 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (κλινικά δείγματα)

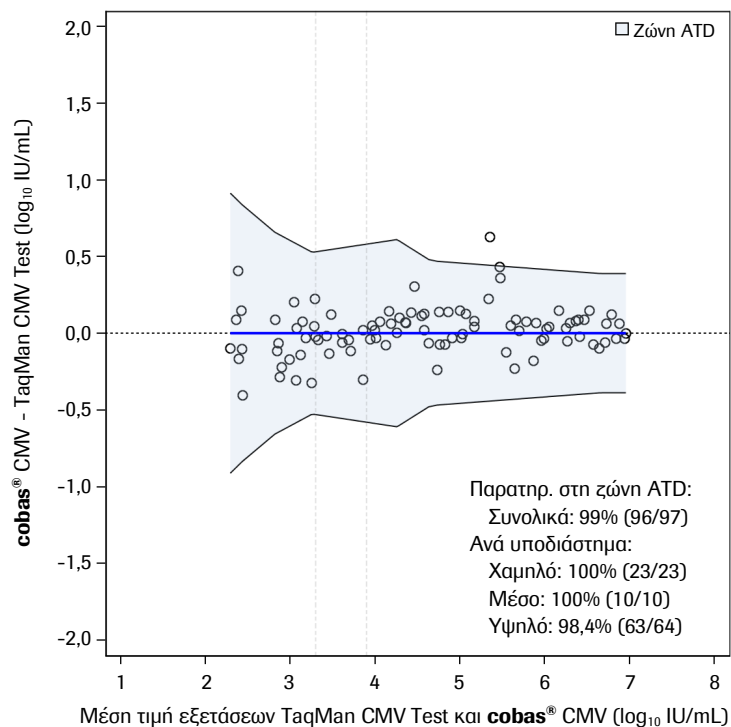


Σημείωση: Επτά δείγματα από τρεις ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις σύγκρισης μεθόδων λόγω υψηλής επίδρασης αναντιστοιχίας αλληλουχιών.

ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Η Εικόνα 17 παρακάτω παρουσιάζει το γράφημα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς των αποτελεσμάτων ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) των εξετάσεων cobas® CMV και TaqMan® CMV Test από δείγματα με προσθήκη ιού.

Εικόνα 17 Διάγραμμα επιτρεπόμενης συνολικής διαφοράς (ATD) ιικού φορτίου (\log_{10} IU/mL) στον πληθυσμό HSCT (δείγματα με προσθήκη ιού)



ATD = επιτρεπόμενη συνολική διαφορά, Παρατηρ. = παρατηρήσεις.

Συμφωνία με αρνητικά δείγματα

Τριάντα αρνητικά για CMV IgG δείγματα από ασθενείς HSCT εξετάστηκαν και με τις δύο αναλύσεις και τα αποτελέσματά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 53 παρακάτω.

Πίνακας 53 Αποτελέσματα αρνητικών για CMV IgG δειγμάτων που υποβλήθηκαν σε εξέταση με τις εξετάσεις **cobas®** CMV και TaqMan® CMV Test

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

Σημείωση: Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης είναι 34,5 IU/mL για την εξέταση **cobas®** CMV και 1,37E+02 IU/mL για την εξέταση TaqMan® CMV Test.

IgG = ανοσοσφαιρίνη G.

Συμπέρασμα

Η εξέταση **cobas®** CMV ποσοτικοποιεί το επίπεδο DNA του CMV σε πλάσμα με EDTA με ικανοποιητική συμφωνία με την εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση TaqMan® CMV Test. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών καταδεικνύουν την κλινική συμφωνία της εξέτασης **cobas®** CMV με την εξέταση TaqMan® CMV Test όταν χρησιμοποιείται για παρακολούθηση της θεραπείας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.

Ισοδυναμία συστήματος / σύγκριση συστήματος

Η ισοδυναμία συστήματος των συστημάτων **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 και **cobas®** 8800 διαπιστώθηκε μέσω μελετών απόδοσης.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στις Οδηγίες Χρήσης υποστηρίζουν την ισοδύναμη απόδοση για όλα τα συστήματα.

Πρόσθετες πληροφορίες

Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης





















































Τύπος δείγματος	Πλάσμα EDTA
Ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα δείγματος	525 µL*
Όγκος επεξεργασίας δειγμάτων	350 µL
Αναλυτική ευαισθησία	34,5 IU/mL
Εύρος γραμμικότητας	34,5 IU/mL έως 1E+07 IU/mL
Ειδικότητα	100%
Γονότυποι που ανιχνεύονται	Γονότυπος 1–4 της γλυκοπρωτεΐνης Β του CMV
Ανθεκτικά στα φάρμακα δείγματα CMV που ανιχνεύονται	Δείγματα CMV ανθεκτικά στην γκαναϊκλοβίρη, τη βαλγκαναικλοβίρη, τη σιδοφοβίρη και τη φροσκαρνέτη

* Προσδιορίστηκε νεκρός όγκος 0,175 mL για τα δευτερεύοντα σωληνάρια **cobas omni**. Άλλα σωληνάρια που είναι συμβατά με συστήματα **cobas® 5800/6800/8800** (συμβουλευτείτε τον οδηγό βοήθειας χρήστη) ενδέχεται να έχουν διαφορετικό νεκρό όγκο και να χρειάζονται περισσότερο ή λιγότερο ελάχιστο όγκο.

Σύμβολα

Τα παρακάτω σύμβολα χρησιμοποιούνται για την επισήμανση των διαγνωστικών προϊόντων PCR της Roche.

Πίνακας 54 Σύμβολα που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση των διαγνωστικών προϊόντων PCR της Roche

 Ηλικία ή ημερομηνία γέννησης	 Ιατροτεχνολογικό προϊόν για εξέταση εκτός του χώρου παροχής φροντίδας	 IU του QS ανά αντίδραση PCR. Χρησιμοποιήστε τις διεθνείς μονάδες (IU) του QS ανά αντίδραση PCR κατά τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων.
 Βοηθητικό Λογισμικό	 Μη αυτοδιαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν	 Σειριακός αριθμός
 Αποδιδόμενο εύρος (αντίγραφα/mL)	 Διανομές (Σημείωση: Η χώρα/περιοχή για την οποία ισχύει μπορεί να καθορίζεται κάτω από το σύμβολο.)	 Τοποθεσία
 Αποδιδόμενο εύρος (IU/mL)	 Μην επαναχρησιμοποιείτε	 Πρότυπη Διαδικασία
 Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα	 Γυναίκες	 Αποστειρωμένο με αιθυλενοξειδίο
 Δελτίο Δεδομένων Γραμωτού Κώδικα	 Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD	 Αποθηκεύστε σε σκοτεινό χώρο
 Κωδικός παρτίδας	 Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας	 Περιορισμός θερμοκρασίας
 Βιολογικοί κίνδυνοι	 Εισαγωγέας	 Αρχείο Ορισμού Εξέτασης
 Αριθμός καταλόγου	 <i>In vitro</i> Διαγνωστικό Ιατροτεχνολογικό προϊόν	 Επάνω πλευρά
 Σήμανση συμμόρφωσης CE. Αυτό το ιατροτεχνολογικό προϊόν συμμορφώνεται με τις ισχύουσες απαιτήσεις σήμανσης CE των <i>in vitro</i> διαγνωστικών ιατροτεχνολογικών προϊόντων	 Κατώτατο Όριο Αποδιδόμενου Εύρους	 Διαδικασία UltraSensitive
 Ημερομηνία συλλογής	 Άνδρες	 Αποκλειστική ταυτοποίηση ιατροτεχνολογικού προϊόντος
 Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης	 Κατασκευαστής	 Ανώτατο Όριο Αποδιδόμενου Εύρους
 Περιεχόμενο επαρκές για <v> εξετάσεις	 Αρνητικός ορός ελέγχου	 Γραμμή πλήρωσης ούρων
 Περιεχόμενο του κιτ	 Μη αποστειρωμένο	 Μόνο για ΗΠΑ.: Η ομοσπονδιακή νομοθεσία των ΗΠΑ περιορίζει την πώληση αυτής της συσκευής μόνο από γιατρό ή κατόπιν εντολής γιατρού.
 Ορός ελέγχου	 Όνομα Ασθενή	 Ημερομηνία χρήσης έως
 Ημερομηνία κατασκευής	 Αριθμός ασθενούς	
 Ιατροτεχνολογικό προϊόν για εξέταση στον χώρο παροχής φροντίδας	 Ανοίξτε εδώ	
 Αυτοδιαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν	 Θετικός ορός ελέγχου	
	 Αντίγραφα του QS ανά αντίδραση PCR. Χρησιμοποιήστε τα αντίγραφα του QS ανά αντίδραση PCR κατά τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων.	

Τεχνική υποστήριξη

Για τεχνική υποστήριξη (βοήθεια) επικοινωνήστε με τον τοπικό σας αντιπρόσωπο:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Κατασκευαστής και εισαγωγέας

Πίνακας 55 Κατασκευαστής και εισαγωγέας

Κατασκευάζεται στις ΗΠΑ



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

Κατασκευάζεται στις ΗΠΑ



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας

Επισκεφθείτε τη διεύθυνση <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Βιβλιογραφία

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.

Αναθεώρηση εγγράφου

Πληροφορίες αναθεώρησης εγγράφου	
Doc Rev. 2.0 04/2022	<p>Ενημερώθηκαν οι ισχύοντες οικονομικοί φορείς.</p> <p>Προστέθηκαν οι πληροφορίες για το σύστημα cobas® 5800.</p> <p>Η σελίδα εναρμονισμένων συμβόλων ενημερώθηκε.</p> <p>Ενημερώθηκαν οι συνθήκες φύλαξης δειγμάτων.</p> <p>Ενημερώθηκαν οι αναφορές.</p> <p>Σε περίπτωση αποριών, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.</p>
Doc Rev. 3.0 09/2022	<p>Ενημερώθηκε το εμπροσθόφυλλο, καθώς και ο Πίνακας 2 και ο Πίνακας 3, με επιπρόσθετα P/N για τα κιτ ορών ελέγχου.</p> <p>Ενημερώθηκε η ενότητα Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδέσμου.</p> <p>Σε περίπτωση αποριών, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.</p>

Η σύνοψη της έκθεσης για την ασφάλεια και τις επιδόσεις βρίσκεται στον σύνδεσμο:

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