

cobas® CMV

cobas® 5800/6800/8800 Sistemleri ile kullanım için kantitatif nükleik asit testi

In vitro diagnostik kullanım içindir

cobas® CMV

P/N: 09040897190

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için

cobas® CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas® NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için

cobas® CMV Control Kit

P/N: 07001037190 veya

P/N: 09040919190

cobas® NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 veya

P/N: 09051554190

İçindekiler

Kullanım amacı.....	5
Test özeti ve açıklaması	5
Reaktifler ve materyaller	8
cobas® CMV reaktifleri ve kontrolleri	8
Numune hazırlamada cobas® omni reaktifleri	11
Reaktif saklama ve kullanma koşulları	12
cobas® 5800 Sistemi için reaktif kullanım gereklilikleri	12
cobas® 6800/8800 Sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri.....	13
cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller.....	13
cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller	14
Gerekli cihazlar ve yazılımlar.....	14
Önlemler ve taşıma gereklilikleri.....	15
Uyarılar ve önlemler	15
Reaktif kullanımı	15
İyi laboratuvar uygulamaları.....	16
Numune alma, taşıma ve saklama	16
Numuneler	16
Kullanım talimatları	18
Prosedürle ilgili notlar	18
cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® CMV testini çalıştırma	18
cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde cobas® CMV testini çalıştırma.....	19
Sonuçlar	20
cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği.....	20
cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları	20
cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği	20
Sonuçların yorumlanması	21
cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması	22
cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması.....	22
Prosedür ile ilgili sınırlamalar.....	22

Klinik olmayan performans değerlendirmesi.....23

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans özellikleri	23
Saptama limiti (LoD).....	23
Doğrusal aralık.....	24
Kesinlik – laboratuvar içi.....	25
Genotip doğrulaması.....	26
İlaça dirençli CMV numunelerinin doğrulanması.....	27
Özgüllük.....	28
Analitik özgüllük.....	28
Analitik özgüllük – etkileşimde bulunan maddeler	29
Performansın COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test ile karşılaştırılması.....	30
Tüm sistem hatası.....	30
Çapraz kontaminasyon	30

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen klinik performans değerlendirmesi31

Klinik tekrar üretilebilirlik.....	31
Klinik performans değerlendirmesi: solid organ nakli (SOT) popülasyonu.....	32
Solid organ nakli (SOT) popülasyonunda klinik uyum	33
Başlangıçtaki uyum.....	33
Gün başına çözümleme analizi	35
Farklı viral yük seviyeleri arasındaki genel uyumlar	38
Solid organ nakli popülasyonunda yöntem karşılaştırması	42
Seçili viral yük seviyelerinde yanlılık.....	46
Ortalama eşleştirilmiş fark.....	47
İzin verilen toplam fark (ATD).....	48
Negatif numunelerle uyum.....	51
Klinik performans değerlendirmesi: hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) popülasyonu	52
HSCT popülasyonunda klinik uyum.....	53
Hematopoietik kök hücre nakli popülasyonunda yöntem karşılaştırması	59
Sonuç.....	69
Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması	69

Ek bilgiler	70
Temel test özellikleri	70
Semboller	71
Teknik destek	72
Üretici ve ithalatçı	72
Ticari markalar ve patentler	72
Telif hakkı	72
Referanslar	73
Belge revizyonu	75

Kullanım amacı

cobas® CMV, EDTA içeren insan plazmasında sitomegalovirüsün (CMV) DNA'sının kantitasyonuna yönelik bir *in vitro* nükleik asit amplifikasyonu testidir.

cobas® CMV, solid organ nakli hastalarında ve hematopoietik kök hücre nakli hastalarında CMV tanısına ve yönetimine yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Test, antiviral tedavi başlatma ihtiyacını değerlendirmek için bu popülasyonlarda kullanılabilir. Anti-CMV tedavisi gören hastalarda tedaviye viral yanıtı değerlendirmek için seri halinde DNA ölçümleri kullanılabilir.

cobas® CMV sonuçları, tüm ilgili klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır.

Test özeti ve açıklaması

Temel bilgiler

İnsan sitomegalovirüs (CMV), dünya çapındaki toplumlarda sıkça görülür ve herpes virüs ailesine ait viral bir patojendir.^{1,2} İmmünokompetan konaklarda CMV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir, ancak akut mononükleoz benzeri bir sendrom olarak primer litik enfeksiyon baş gösterebilir. Bulaştıktan sonra, genellikle CMV aralıklı olarak yeniden aktive olabilen ve ömür boyu süren bir latent enfeksiyon olarak devam eder. CMV enfeksiyonunun başlıca bölgeleri miyeloid soydan periferik kandaki mononükleer hücreler (lenfositler hariç) ve endotelial hücreler olarak görülmektedir.³ CMV, insanlardaki monositlerde/makrofajlarda latent aşamada kalmaktadır.² Latent enfeksiyonlu kişiler asemptomatik bir şekilde vücut sıvılarıyla (ör. idrar, tükürük) virüs yayabilir ve bu şekilde virüsü başkalarına bulaştırabilir. Yenidoğanlar, transplantasyon alanlar ve AIDS hastaları da dahil olmak üzere immünokompromize kişiler için yüksek morbidite ve mortalite oranına yol açan şiddetli primer CMV enfeksiyonu geliştirme riski ve latent CMV yeniden aktivasyonu riski yüksektir.⁴ CMV hastalığının şiddetli manifestasyonlarına retinit, poliradikülopati, gastroenterit, hepatit, ensefalit, özofajit, enterokolit, pankreatit, nefrit, donör organı reddi, pnömonit ve CMV viral sendromu dahildir.⁵⁻⁷

CMV hastalığının gelişimi için klinik olarak anlamlı eşikler hakkındaki bilgilerimizin kaynağı; farklı teknolojiler, çalışma popülasyonları ve sonlanım noktaları kullanan çeşitli çalışmalardır.⁸⁻¹³ Genel olarak, daha yüksek viral yük, CMV hastalığı geliştirme riskiyle yakından ilişkilidir. Viremi ve hastalık arasındaki ilişki çift kıvrımlıdır, yani CMV viral yükü “kritik eşik” ulaştıktan sonra CMV hastalığı riski önemli ölçüde artmaktadır. Örneğin, karaciğer nakli alıcılarına laboratuvarda geliştirilmiş tam kan CMV DNA testi yapıldığında, kritik eşik $\geq 5 \log_{10}$ kopya/mL CMV DNA olmuştur.¹¹ HIV/AIDS hastalarında CMV DNA seviyeleri, CMV hastalığıyla ve genel mortaliteyle korelasyon göstermiştir.¹⁴⁻¹⁷

Ancak, laboratuvarda geliştirilmiş mevcut CMV DNA miktar tayini yöntemleri, standartlaştırılmış sonuçların eksikliği nedeniyle sınırlıdır ve bu, laboratuvarlar arası ve testler arası değişkenliğin yüksek seviyede olmasına yol açabilmektedir.¹⁸ CMV DNA viral yükünün yeniden üretilebilirliğinin valide edilmesi, CMV hastalığı olan hastaların yönetimi için sonuçlarda tutarlılık sağlamak açısından kritik önem taşımaktadır. PCR testlerinin kesinliğine dayanan mevcut kılavuzlar, seri halindeki viral yük ölçümlerinin, biyolojik açıdan önemli değişiklikler temsil etmesi için en az 3 kat ($0,5 \log_{10}$) olması gerektiğini belirtmektedir. Düşük konsantrasyonlarda değişkenlik en yüksek düzeyde olduğundan, titre değerleri testin alt miktar tayini sınırına yakın olduğunda viral yük değişikliklerinin önemli olarak değerlendirilebilmesi için 5 kattan ($0,7 \log_{10}$) fazla olması gerekebilir.¹⁰

Testler arası değişkenlik nedeniyle kesin eşik tartışma konusu olsa da, kritik eşik konsepti geçerli görünmektedir ve daha yüksek viral yük değerlerinin CMV hastalığı gelişimi bakımından yüksek risk ile korelasyon halinde olduğunu gösteren doğal seyir çalışmalarında bildirilmiştir.⁸⁻¹² COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR Testini kullanan bir çalışma, CMV seropozitif karaciğer transplantı alan hastalarda hastalığı tahmin etmek için 2000 ile 5000 kopya/mL arasında bir eşik ortaya koymuştur.¹⁰

NAT testinin gerekçesi

İnsan CMV için yayılmış enfeksiyona ve aktif viseral hastalığa tanı koymaya yönelik laboratuvar yöntemleri arasında periferik kan lökositlerinden (PBL) kültür yöntemiyle virüsün izole edilmesi, biyopsiler üzerinde histoloji gerçekleştirilmesi, serolojik yöntemler, pp65 antijenemisinin ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yoluyla CMV DNA'sının tespit edilmesi bulunmaktadır.¹⁹ Seroloji yalnızca hastada önceden CMV enfeksiyonu olup olmadığını ve yeniden aktivasyon riskini belirlemede faydalıdır. Kültür yöntemlerinin öngörücü değeri düşüktür, 48 saatten uzun sonuç alma süreleri gerektirir ve bu yöntemlerin immünokompromize hastalarda kullanımı sınırlıdır. pp65 antijenemi testi zahmetlidir ve saklama sırasında antijenemideki azalma nedeniyle alınan kanın 6 saat içinde işlenmesini gerektirir.²⁰ Ayrıca, nötropenik hastalarda pp65 testinin yapılması zordur. CMV DNA'sının gerçek zamanlı PCR yöntemleriyle doğrudan saptanması; geniş dinamik aralık, kesinlik ve yüksek hassasiyet sağlama potansiyeline sahiptir.

Testin açıklaması

cobas® CMV; **cobas® 5800** Sisteminde, **cobas® 6800** Sisteminde ve **cobas® 8800** Sisteminde çalıştırılan kantitatif bir testtir. **cobas® CMV**, enfekte olan hastaların EDTA içeren plazmasında CMV DNA'nın saptanmasını ve kantitasyonunu mümkün kılar. Viral yük, numunenin hazırlanması sırasında her numuneye uygulanan CMV olmayan DNA kantitasyon standardına (DNA-QS) göre kantifiye edilir. DNA-QS, numune hazırlama ve PCR amplifikasyon işleminin tamamını izleme işlevine de sahiptir. Ek olarak, testte üç harici kontrol kullanılır: bir adet yüksek titreli pozitif kontrol, bir adet düşük titreli pozitif kontrol ve bir negatif kontrol. Yüksek pozitif ve düşük pozitif harici kontrolleri, CMV DSÖ Uluslararası Standardına göre izlenebilen titre içeren stok materyalin dilüsyonuyla üretilir. Amplifikasyon/Saptama kiti lotlarının her biri CMV DSÖ Uluslararası Standardına göre kalibre edilir ve izlenebilir.

Prosedür prensipleri

cobas® CMV, tam otomatik numune hazırlama (nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması) ve ardından PCR amplifikasyonu ve saptamasına dayalıdır. **cobas® 5800** Sistemi, tek entegre cihaz olarak tasarlanmıştır. **cobas® 6800/8800** Sistemleri; numune hazırlama modülünden, transfer modülünden, işleme modülünden ve analitik modülden oluşmaktadır. Otomatik veri yönetimi, tüm testler için hedef saptanmadı, CMV DNA < LLoQ (alt ölçme sınırı) saptandı, CMV DNA > ULoQ (üst ölçme sınırı) saptandı veya LLoQ < x < ULoQ doğrusal aralığında bir değer olarak test sonuçlarını atayan **cobas® 5800** veya **cobas® 6800/8800** Sistemi yazılımı tarafından gerçekleştirilir. Sonuçlar, doğrudan sistem ekranında incelenebilir, dışa aktarılabilir veya rapor olarak yazdırılabilir.

Hasta numunelerinden ve eklenen lambda DNA-QS moleküllerinden nükleik asit eş zamanlı olarak ekstrakte edilir. Özetle, numuneye proteinaz ve lizis reaktifi eklenmesi ile viral nükleik asit salınır. Salınan nükleik asit, eklenen manyetik cam partiküllerinin silika yüzeyine bağlanır. Denatüre protein, hücresel atıklar ve potansiyel PCR inhibitörleri gibi bağlanmayan maddeler ve safsızlıklar, sonraki yıkama reaktifi adımları ile giderilir ve saflaştırılmış nükleik asit, yüksek sıcaklıkta elüsyon tamponu ile cam partiküllerden elüe edilir.

Hedef nükleik asidin numuneden selektif amplifikasyonu, CMV DNA polimeraz (UL54) geninin yüksek oranda korunduğu bölgelerden seçilen, hedef virüse özgü ileri ve geri primerlerin kullanımı ile elde edilir. DNA-QS'nin selektif amplifikasyonu, CMV genomu ile homolojisi olmayacak şekilde seçilen sekansa özgü ileri ve geri primerlerin kullanılmasıyla sağlanır. Amplifikasyon için termostabil DNA polimeraz enzimi kullanılır. Hedef ve DNA-QS sekanslarına, önceden tanımlanmış sıcaklık adımları ve döngü sayısı ile evrensel bir PCR amplifikasyon profili kullanılarak eş zamanlı amplifikasyon uygulanır. Master Mix, deoksitimidin trifosfat (dTTP) yerine, yeni sentezlenen DNA'ya (amplikon) dahil edilen deoksiüridin trifosfat (dUTP) içerir.²¹⁻²³ Önceki PCR çalışmalarında meydana gelen kontamine edici amplikonun tamamı, ilk ısıtılma döngüsünde ısıtıldığında PCR karışımına dahil olan AmpErase enzimi tarafından imha edilir. Ancak AmpErase enzimi 55°C üzerinde sıcaklıklara maruz kaldığında etkisiz hale geldiğinden, yeni oluşan amplikon imha edilmemiş olur.

cobas® CMV Master Mix, CMV hedef sekansları için spesifik olan bir saptama probu ve DNA-QS için spesifik olan bir saptama probu içerir. Problar, CMV hedefinin ve DNA-QS'nin iki farklı kanalda eş zamanlı olarak saptanmasına olanak tanıyan hedefe özgü floresan haberci boyalarla etiketlenir.^{24, 25} İntakt problemlerin floresan sinyali, söndürücü boya tarafından baskılanır. PCR amplifikasyon adımı sırasında probun spesifik tek zincirli DNA şablonlarına hibridizasyonu, DNA polimerazda 5' ila 3' nükleaz aktivitesi ile klevaja neden olur ve bu durum da, haberci ve söndürücü boyaların ayrılması ve floresan sinyal oluşumu ile sonuçlanır. Her bir PCR döngüsünde, artan miktarlarda klevaj problemleri oluşturulur ve haberci boyanın kümülatif sinyali eş zamanlı olarak artar. PCR ürünlerinin gerçek zamanlı saptanması ve ayırt edilmesi, viral hedefler ve DNA-QS için salınan haberci boyaların floresansı ölçülerek sağlanır.

Reaktifler ve materyaller

cobas® CMV reaktifleri ve kontrolleri

cobas® CMV için sağlanan materyaller Tablo 1 içinde belirtilmiştir. Gereken ancak sağlanmayan materyaller; Tablo 2 ile Tablo 4, Tablo 8 ve Tablo 9 içinde bulunabilir.

Ürünün tehlike bilgileri için **Reaktifler ve materyaller** bölümüne ve **Önlemler ve taşıma gereklilikleri** bölümüne bakın.

Tablo 1 cobas® CMV

(CMV)

2–8°C'de saklayın

192 test kaseti (P/N 09040897190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar 192 test
Proteinaz Çözeltisi (PASE)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, kalsiyum klorür, kalsiyum asetat, %8 proteinaz, gliserol EUH210: Talep halinde güvenlik bilgi formu sağlanabilir. EUH208: Subtilizin içerir. Alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	22,3 mL
DNA Kantitasyonu Standardı (DNA-QS)	Tris tamponu, < %0,05 EDTA, < %0,001 CMV dışı primer bağlayıcı ve benzersiz prob bölgesi (bulaşıcı olmayan DNA) içeren CMV dışı DNA yapısı, < %0,002 Poly rA RNA (sentetik), < %0,1 sodyum azit	21,2 mL
Elüsyon Tamponu (EB)	Tris tamponu, %0,2 metil-4 hidroksibenzoat	21,2 mL
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Manganez asetat, potasyum hidroksit, < %0,1 sodyum azit	7,5 mL
CMV Master Mix Reagent 2 (CMV MMX-R2)	Trisin tamponu, potasyum asetat, < %18 dimetil sülfoksit, gliserol, < %0,1 Tween 20, EDTA, < %0,12 dATP, dCTP, dGTP, dUTP'ler, < %0,01 yukarı akışlı ve aşağı akışlı CMV primerleri, < %0,01 Kantitasyon Standardı ileri ve geri primerleri, < %0,01 CMV ve CMV Kantitasyon Standardı için spesifik olan floresan etiketli oligonükleotid problemleri, < %0,01 oligonükleotid aptamer, < %0,01 Z05D DNA polimeraz, < %0,10 AmpErase (urasil-N-glikozilaz) enzimi (mikrobik), < %0,1 sodyum azit	9,7 mL

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

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09040919190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 07001037001 veya P/N 09040919190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
CMV Düşük Pozitif Kontrol (CMV L(+))C)	< %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde sentetik (plazmid) CMV DNA, normal insan plazması, PCR yöntemleriyle saptanamayan CMV DNA %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).
CMV Yüksek Pozitif Kontrol (CMV H(+))C)	< %0,001 Lambda bakteriyofaj kaplamalı proteinde sentetik (plazmid) CMV DNA, normal insan plazması, PCR yöntemleriyle saptanamayan CMV DNA %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde veya karışım.

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

2–8°C'de saklayın

cobas® 5800 Sisteminde kullanım için (P/N 09051554190)

cobas® 6800/8800 Sistemlerinde kullanım için (P/N 07002220190 ve P/N 09051554190)

Kit bileşenleri	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
Normal İnsan Plazması Negatif Kontrol (NHP-NC)	Normal insan plazması, HCV antikor, HIV-1/2 antikor, HBsAg, HBc antikor için lisanslı testler uyarınca reaktif değil; PCR yöntemleriyle tespit edilemeyen HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ve HBV DNA < %0,1 ProClin® 300 koruyucu**	16 mL (16 × 1 mL)	  UYARI H317: Alerjik cilt reaksiyonlarına yol açar. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P272: Kirlenmiş kıyafetleri işyeri dışına çıkarmayın. P280: Koruyucu eldiven kullanın. P333 + P313: Ciltte tahriş veya döküntü söz konusu ise: Tıbbi yardım/bakım alın. P362 + P364: Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın. P501: İçeriği/kabı onaylı bir atık imha tesisine atın. 55965-84-9 Reaksiyon kütleli: 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on [EC no. 247-500-7] ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on [EC no. 220-239-6] (3:1).

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde veya karışım.

Numune hazırlamada cobas® omni reaktifleri

Tablo 4 Numune hazırlamada cobas® omni reaktifleri

Reaktifler	Reaktif içeriği	Kit başına miktar	Güvenlik sembolü ve uyarı*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997546190)	Manyetik cam partiküller, Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat, < %0,1 sodyum azit	480 test	Uygulanmaz
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997511190)	Tris tamponu, %0,1 metil-4 hidroksi-benzoat, < %0,1 sodyum azit	4 × 875 mL	Uygulanmaz
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) 2-8°C'de saklayın (P/N 06997538190)	%43 (a/a) guanidin tiyosiyanat**, %5 (a/h) polidokanol**, %2 (a/h) ditiyotritol, dihidro sodyum sitrat EUH032: Asitlerle temasında çok toksik gaz çıkarır.	4 × 875 mL	 TEHLİKE H302 + H332: Yutulduğunda veya solunduğunda zararlıdır. H314: Ciddi cilt yanıklarına ve göz hasarına yol açar. H412: Sucul ortamda uzun süre kalıcı, zararlı etki. P261: Tozunu/dumanını/gazını/sisini/buharını/spreyini solumaktan kaçının. P273: Çevreye verilmesinden kaçının. P280: Koruyucu eldiven/koruyucu kıyafet/göz koruyucu/ yüz koruyucu kullanın. P303 + P361 + P353: DERİ (veya saç) İLE TEMAS HALİNDE İSE: Kirlenmiş tüm giysilerinizi hemen kaldırın/çıkarın. Cildinizi su ile durulayın. P304 + P340 + P310: SOLUNDUĞUNDA: Zarar gören kişiyi temiz havaya çıkartın ve kolay biçimde nefes alması için rahat bir pozisyonda tutun. ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. P305 + P351 + P338 + P310: GÖZ İLE TEMASI HALİNDE: Su ile birkaç dakika dikkatlice durulayın. Takılı ve yapması kolaysa, kontak lensleri çıkartın. Durulamaya devam edin. Hemen ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru. 593-84-0 Guanidinyum tiyosiyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutan-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) 15-30°C'de saklayın (P/N 06997503190)	Sodyum sitrat dihidrat, %0,1 metil-4 hidroksibenzoat	4,2 L	Uygulanmaz

* Ürün güvenlik etiketi öncelikli olarak AB GHS kılavuzlarına tabidir.

** Tehlikeli madde veya karışım.

Reaktif saklama ve kullanma koşulları

Reaktifler, Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7 içinde belirtilen şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır.

Reaktifler **cobas® 5800** veya **cobas® 6800/8800** Sistemlerine yüklü olmadığında, bunları Tablo 5 içinde belirtilen karşılık gelen sıcaklıkta saklayın.

Tablo 5 Reaktif saklama (reaktif sistemde olmadığında)

Reaktif	Saklama sıcaklığı
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

cobas® 5800 Sistemi için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 5800 Sistemine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. Sistem, yalnızca Tablo 6 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 6 kullanıcının **cobas® 5800** Sistemi ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 6 **cobas® 5800** Sistemi ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabileceği çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite
cobas® CMV	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 36 gün**
cobas® CMV Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz*	Uygulanmaz	En fazla 36 gün**
cobas® NHP Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz*	Uygulanmaz	En fazla 36 gün**
cobas® omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz

* Tek kullanımlık reaktifler.

** Süre, reaktifin **cobas® 5800** Sistemine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 6800/8800 Sistemleri için reaktif kullanım gereklilikleri

cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklenen reaktifler, uygun sıcaklıklarda saklanır ve bu reaktiflerin son kullanma tarihi sistem tarafından izlenir. cobas® 6800/8800 Sistemleri, yalnızca Tablo 7 içinde gösterilen koşulların tamamının karşılanması halinde reaktiflerin kullanılmasına izin verir. Sistem, son kullanma tarihi geçmiş olan reaktiflerin kullanımını otomatik olarak engeller. Tablo 7 kullanıcının cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif kullanım koşullarını anlamasını sağlar.

Tablo 7 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile sunulan reaktif son kullanım koşulları

Reaktif	Kit son kullanma tarihi	Açık kit stabilitesi	Bu kitin kullanılabilmesi için çalışma sayısı	Cihaz üzeri stabilite (buzdolabı dışında cihaz üzeri kümülatif süre)
cobas® CMV	Tarihi geçmemiş	İlk kullanımdan itibaren 90 gün	En fazla 40 çalışma	En fazla 40 saat
cobas® CMV Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz*	Uygulanmaz	En fazla 8 saat
cobas® NHP Negative Control Kit	Tarihi geçmemiş	Uygulanmaz*	Uygulanmaz	En fazla 10 saat
cobas® omni Lysis Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni MGP Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni Specimen Diluent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz
cobas® omni Wash Reagent	Tarihi geçmemiş	Yüklemeden itibaren 30 gün**	Uygulanmaz	Uygulanmaz

* Tek kullanımlık reaktifler.

** Süre, reaktifin cobas® 6800/8800 Sistemlerine yüklendiği ilk tarihten itibaren ölçülür.

cobas® 5800 Sistemi için gerekli ek materyaller

Tablo 8 cobas® 5800 Sistemi ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 1 mL	04639642001
Uç CORE TIPS, Filtreli, 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
Katı atık torbası veya Gömmeli katı atık torbası	07435967001 veya 08030073001

cobas® 6800/8800 Sistemleri için gerekli ek materyaller

Tablo 9 cobas® 6800/8800 Sistemleri ile kullanıma yönelik materyaller ve sarf malzemeleri

Materyal	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
Katı Atık Torbası ve Katı Atık Kabı veya Katı Atık Torbası Tutucu ve Kit Çekmeceli Katı Atık Güncellemesi	07435967001 ve 07094361001 veya 08030073001 ve 08387281001

Gerekli cihazlar ve yazılımlar

cobas® 5800 cihazına cobas® 5800 Sistemi için cobas® 5800 yazılımı ve cobas® CMV analiz paketi yüklenmelidir. cobas® 5800 Sistemi için Data Manager yazılımı ve PC, sistemle birlikte sağlanacaktır.

Cihazlara cobas® 6800/8800 yazılımı ve cobas® CMV analiz paketi yüklenmelidir. Sistemde Instrument Gateway (IG) sunucusu sağlanacaktır.

Tablo 10 Cihazlar

Ekipmanlar	P/N
cobas® 5800 Sistemi	08707464001
cobas® 6800 Sistemi (hareket ettirilebilir seçenek)	05524245001 ve 06379672001
cobas® 6800 Sistemi (Sabit)	05524245001 ve 06379664001
cobas® 8800 Sistemi	05412722001
Numune hazırlama modülü	06301037001

Ek bilgi için cobas® 5800 Sistemi veya cobas® 6800/8800 Sistemleri – Yardım Asistanına ve/veya Kullanıcı Kılavuzlarına başvurun.

Not: Primer ve sekonder numune tüpleri, numune rakları, pıhtılaşmış uçlar için kullanılacak raklar ve cihazlarda kabul edilen rak tepsilerinin ayrıntılı sipariş listesi için yerel Roche temsilciniz ile iletişime geçin.

Önlemler ve taşıma gereklilikleri

Uyarılar ve önlemler

Herhangi bir test prosedüründe olduğu gibi, bu testin iyi performans sağlaması için iyi laboratuvar uygulamaları esastır. Bu testin hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle, reaktifleri ve amplifikasyon karışımlarını kontaminasyondan korumaya dikkat edilmelidir.

- Sadece *in vitro* diagnostik kullanım içindir.
- **cobas® CMV**, kanda veya kan ürünlerinde CMV varlığı için bir tarama testi olarak kullanılmak üzere değerlendirilmemiştir.
- Tüm hasta numuneleri, Mikrobiyoloji ve Biyomedikal Laboratuvarlarında Biyogüvenlik (*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*) ve CLSI Dokümanı M29-A4'te tanımlanan iyi laboratuvar uygulamaları kullanılarak bulaşıcı madde gibi değerlendirilmelidir.^{26, 27} Yalnızca bulaşıcı materyaller ve **cobas® CMV** ve **cobas® 5800/6800/8800** Sistemleri kullanımı konusunda uzman olan personel bu prosedürü gerçekleştirmelidir.
- Tüm insan kaynaklı materyaller, bulaşıcı olma potansiyeli açısından değerlendirilmeli ve evrensel önlemler uygulanarak kullanılmalıdır. Dökülme meydana gelirse, yeni hazırlanmış distile veya deiyonize suda %0,6 sodyum veya potasyum hipoklorit çözeltisi ile derhal dezenfekte edin veya uygun tesis prosedürlerini izleyin.
- **cobas® CMV Control Kit** ve **cobas® NHP Negative Control Kit**, insan kanından elde edilmiş plazma içerir. Kaynak materyal PCR yöntemleriyle test edilmiş ve tespit edilebilir CMV DNA göstermemiştir. Hiçbir bilinen test yöntemi, insan kanından elde edilen ürünlerin enfeksiyöz ajanlar bulaştırmayacağına dair tam bir güvence veremez.
- **Primer tüplerde saklanan tam kanı veya herhangi bir numuneyi dondurmayın.**
- Optimum test performansı için yalnızca temin edilen veya gerekli olduğu belirtilen sarf malzemelerini kullanın.
- Güvenlik Bilgi Formları (SDS) talep halinde bölge Roche temsilcinizden temin edilebilir.
- Testin doğru şekilde gerçekleştirildiğinden emin olmak için temin edilen kılavuzları ve prosedürleri yakından takip edin. Prosedürlerden ve kılavuzlardan herhangi bir sapma, optimum test performansını etkileyebilir.
- Numunelerin kullanılması ve işlenmesi sırasında numune taşınması yeterli şekilde kontrol altına alınmazsa yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir.
- Bu testi kullanırken meydana gelebilecek tüm ciddi olayları yerel yetkili makama ve üreticiye bildirin.

Reaktif kullanımı

- Numunelerin veya kontrollerin taşınmasını önlemek için tüm reaktifleri, kontrolleri ve numuneleri iyi laboratuvar uygulamalarına uygun şekilde kullanın.
- Kullanımdan önce, her bir reaktif kasetini, dilüenti, lizis reaktifini ve yıkama reaktifini görsel olarak inceleyerek sızıntı belirtisi olmadığından emin olun. Herhangi bir sızıntı kanıtı varsa bu materyali test için kullanmayın.
- **cobas® omni** Lysis Reagent, potansiyel olarak tehlikeli bir kimyasal olan guanidin tiyosiyanat içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçınin. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir.

- **cobas®** CMV test kitleri, **cobas® omni** MGP Reagent ve **cobas® omni** Specimen Diluent, koruyucu olarak sodyum azit içerir. Reaktiflerin cildinize, gözlerinize veya mukoza membranlarına temas etmesinden kaçının. Temas etmeniz durumunda, vakit kaybetmeden bol miktarda suyla yıkayın; aksi halde yanıklar meydana gelebilir. Bu reaktiflerin dökülmesi halinde, silerek kurulamadan önce suyla seyreltin.
- Guanidin tiyosiyanat içeren **cobas® omni** Lysis Reagent reaktifinin sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) çözeltisine temas etmesine izin vermeyin. Bu karışım, oldukça toksik bir gaz açığa çıkarabilir.
- Numunelere ve reaktiflere temas eden tüm materyalleri ülke, eyalet gerekliliklerine ve yerel gerekliliklere uygun şekilde atın.

İyi laboratuvar uygulamaları

- Ağzınızla pipetleme yapmayın.
- Belirlenen çalışma ortamlarında yiyecek veya içecek tüketmeyin veya sigara içmeyin.
- Numuneleri ve reaktifleri kullanırken laboratuvar eldiveni, laboratuvar önlüğü ve göz koruması kullanın. Kontaminasyonu önlemek için örnek ve **cobas®** CMV kitleri ile **cobas® omni** reaktiflerini kullandıktan önce ve sonra eldivenler değiştirilmelidir. Numunelerle ve kontrollerle işlem yaparken kontamine edici eldiven kullanmaktan kaçının.
- Numuneleri ve kit reaktiflerini kullandıktan ve eldivenleri çıkardıktan sonra ellerinizi iyice yıkayın.
- Distile veya deiyonize suya %0,6 oranında sodyum veya potasyum hipoklorit ekleyerek taze hazırlayacağınız çözeltiyle laboratuvardaki tüm çalışma yüzeylerini iyice temizleyin ve dezenfekte edin. Bunun ardından %70 etanol içeren çözeltiyle yüzeyi silin.
- **cobas®** 5800/6800/8800 cihazlarında dökülme meydana gelirse, cihaz yüzeyini düzgün şekilde temizleyip dekontamine etmek için **cobas®** 5800 Sistemi veya **cobas®** 6800/8800 Sistemleri – Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzu içinde verilen talimatları takip edin.

Numune alma, taşıma ve saklama

NOT: Tüm numuneleri ve kontrolleri bulaşıcı madde yayma potansiyeli olduğunu varsayarak kullanın.

Tüm numuneleri belirtilen sıcaklıklarda saklayın.

Numune stabilitesi, yüksek sıcaklıklardan etkilenir.

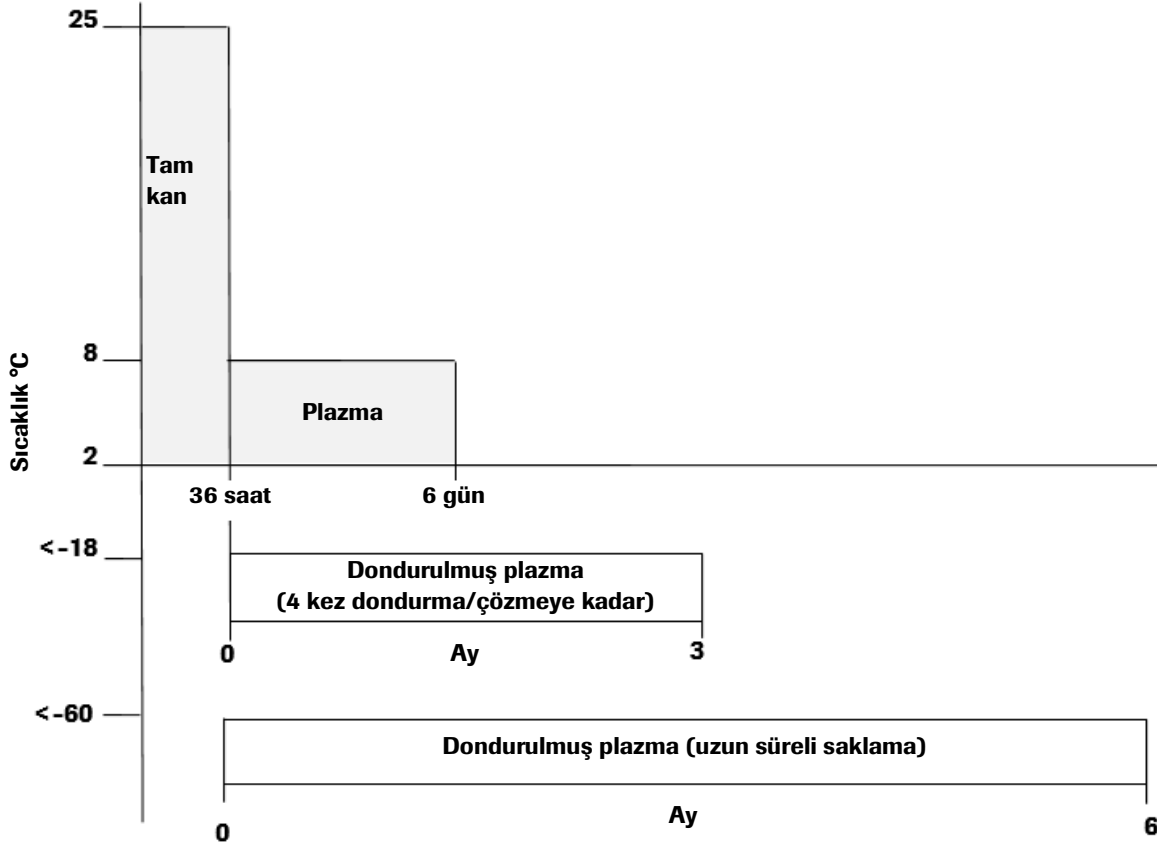
Sekonder tüplerde dondurulmuş numuneler kullanılıyorsa, numuneler tamamen çözündürülünceye kadar oda sıcaklığında (15–30°C) bırakın ve ardından kısa süreyle karıştırın (ör. 3–5 saniye vorteksleyin) ve tüpün alt kısmındaki numune hacminin tamamını almak için santrifüjleyin.

Numuneler

- Tam kan BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods içerisine veya antikoagülan olarak EDTA kullanılarak steril tüplere alınmalıdır. Numune alma tüpü üreticisinin talimatlarını izleyin. Bkz. Şekil 1.
- BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods veya antikoagülan olarak EDTA içeren steril tüplere alınan tam kan, plazma hazırlamadan önce 2–25°C sıcaklıkta 36 saate kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir. Santrifüj işlemi üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmelidir.

- Tam kan alındıktan sonra 24 saat içinde ayrılan plazma numuneleri, 2–8°C sıcaklıkta 6 güne kadar veya -20 ± 2°C sıcaklıkta 12 haftaya kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir. 6 aya kadar uzun süreli saklama için -75 ± 15°C sıcaklıklar önerilir.
- Plazma numuneleri, ≤ -18°C'de dondurulduğunda dört kez dondurma/çözmeye kadar stabildir.
- Numuneler sevk edilecekse numunelerin ve etiyolojik ajanların taşınmasına ilişkin geçerli ülke düzenlemelerine ve/veya ulusal düzenlemelere uygun şekilde ambalajlanıp etiketlenmelidir.

Şekil 1 Numune saklama koşulları



Not: BD Vacutainer® PPT™ Plasma Preparation Tubes for Molecular Diagnostic Test Methods veya antikoagülan olarak EDTA içeren steril tüplere alınan tam kan, plazma hazırlamadan önce 2–25°C sıcaklıkta 36 saate kadar saklanabilir ve/veya taşınabilir, ancak ardından ayrılmış plazma daha uzun süre saklanamaz ve doğrudan analiz edilmelidir.

Kullanım talimatları

Prosedürle ilgili notlar

- **cobas® CMV** test reaktiflerini, **cobas® CMV Control Kit'i**, **cobas® NHP Negative Control Kit'i** veya **cobas® omni** reaktiflerini son kullanma tarihlerinden sonra kullanmayın.
- Sarf malzemelerini tekrar kullanmayın. Bunlar yalnızca tek kullanımlıktır.
- Doğru cihaz bakımı için **cobas® 5800 Sistemi** veya **cobas® 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanına** ve/veya **Kullanıcı Kılavuzuna** başvurun.

cobas® 5800 Sistemi üzerinde cobas® CMV testini çalıştırma

cobas® CMV, **cobas® omni** sekonder tüp kullanırken minimum 500 µL numune hacmiyle çalıştırılabilir ve bunun 350 µL kadarı işlenir. Test prosedürü, **cobas® 5800 Sistemi Yardım Asistanında** ve/veya **Kullanıcı Kılavuzunda** ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 2 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

Şekil 2 **cobas® 5800 Sistemi** üzerinde **cobas® CMV** test prosedürü

1	Sistemde oturma açın
2	Numuneleri sisteme yükleme: • Numune raklarını sisteme yükleyin • Sistem otomatik olarak hazırlar • Test istemi gönderin
3	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetlerini yükleyin • Kontrol mini raklarını yükleyin • İşleme uçlarını yükleyin • Elüsyon uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • Sıvı atık plakalarını yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • MGP kasetini yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
4	Kullanıcı arayüzünden Start processing (İşlemi başlat) düğmesini seçerek çalışmayı başlatın; sonraki tüm çalışmalar, manuel olarak ertelenmediği sürece otomatik olarak çalıştırılacaktır
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol mini raklarını çıkarın • Teste özel boş reaktif kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde cobas® CMV testini çalıştırma

cobas® CMV, cobas® omni sekonder tüp kullanırken minimum 500 µL numune hacmiyle çalıştırılabilir ve bunun 350 µL kadarı işlenir. Test prosedürü, cobas® 6800/8800 Sistemleri Yardım Asistanında ve/veya Kullanıcı Kılavuzunda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Şekil 3 aşağıda prosedür özetini göstermektedir.

Şekil 3 cobas® 6800/8800 Sistemlerinde üzerinde cobas® CMV test prosedürü

1	Sistemde oturum açın Sistemi başlatmak için Start (Başlat) düğmesine basın Test istemi gönderin
2	Sistem tarafından komut verilen şekilde reaktifleri ve sarf malzemelerini tekrar doldurun: • Teste özel reaktif kasetini yükleyin • Kontrol kasetlerini yükleyin • Pipet uçlarını yükleyin • İşleme plakalarını yükleyin • MGP reaktifini yükleyin • Amplifikasyon plakalarını yükleyin • Numune dilüentini doldurun • Lizis reaktifini doldurun • Yıkama reaktifini doldurun
3	Numuneleri sisteme yükleme: • Numune raklarını ve pıhtı için kullanılacak rakları numune hazırlama modülüne yükleyin • Numunelerin transfer modülüne kabul edildiğini onaylayın
4	Kullanıcı arayüzünden Start manually (Manuel olarak başlat) düğmesine basarak çalışmayı başlatın veya 120 dakika sonra ya da seri dolu olduğunda otomatik olarak başlatın
5	Sonuçları inceleyip dışa aktarın
6	Tekrar kullanım için gerekliyse minimum hacmi yeterli olan tüm numune tüplerini çıkarıp kapaklarını kapatın Cihazı temizleyin: • Boş kontrol kasetlerini çıkarın • Amplifikasyon plakası çekmecesini boşaltın • Sıvı atığı boşaltın • Katı atığı boşaltın

Sonuçlar

cobas® 5800 Sistemi veya **cobas® 6800/8800 Sistemleri**, numuneler ve kontroller için CMV DNA konsantrasyonunu otomatik olarak belirler. CMV DNA konsantrasyonu, mililitre başına Uluslararası Birim (IU/mL) olarak ifade edilir.

cobas® 5800 Sistemi ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- En az 72 saatte bir ve her yeni kit lotunda bir negatif kontrol [(-) C] ve iki pozitif kontrol, bir düşük pozitif kontrol [CMV L(+)C] ve bir yüksek pozitif kontrol [CMV H(+)C] işlenir. Pozitif ve/veya negatif kontroller, laboratuvar prosedürlerine ve/veya yerel düzenlemelere göre daha sık olacak şekilde planlanabilir.
- cobas® 5800** yazılımında ve/veya raporda, sonuç geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.

Sonuçların invalidasyonu, negatif veya pozitif kontrol hatalarına göre **cobas® 5800** yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

NOT: **cobas® 5800 Sistemi**, her çalışmada kontrol seti (pozitif ve negatif) çalıştırılacak şekilde belirlenmiş standart ayarla temin edilir ancak laboratuvar prosedürlerinize ve/veya yerel düzenlemelere göre her 72 saatten daha az sıklıkta bir kontrol planına yapılandırılabilir. Daha fazla bilgi için Roche servis mühendisiniz ve/veya Roche müşteri teknik destek birimi ile iletişime geçin.

cobas® 5800 Sistemindeki kontrol sonuçları

Kontrollerin sonuçları, “Controls” uygulamasında **cobas® 5800** yazılımı içinde gösterilir.

- Kontrolün tüm Hedefleri geçerli olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) olarak işaretlenir. Kontrolün tüm Hedefleri veya bir Hedefi geçersiz olarak rapor edilirse kontroller, “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlenir.
- “Invalid” işaretli kontroller, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti gösterir. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere kontrolün neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilir.
- Pozitif kontrollerden biri geçersiz olursa, tüm pozitif kontrollerin ve tüm ilişkili örneklerin test işlemini tekrarlayın. Negatif örnek geçersiz olursa, tüm kontrollerin ve tüm ilişkili örneklerin test işlemini tekrarlayın.

cobas® 6800/8800 Sistemleri ile alınan sonuçların kalite kontrolü ve geçerliliği

- Her seri ile bir negatif kontrol [(-) C] ve iki pozitif kontrol, bir düşük pozitif kontrol [CMV L(+)C] ve bir yüksek pozitif kontrol [CMV H(+)C] işlenir.
- cobas® 6800/8800** yazılımında ve/veya raporda, seri geçerliliğinden emin olmak için uyarı işareti ve bunlarla ilişkili sonuçlar olup olmadığını kontrol edin.
- Bir negatif kontrol ve iki pozitif kontrolden: (CMV L(+)C, CMV H(+)C) oluşan üç kontrolün hiçbirinde işaret yoksa seri geçerlidir. Negatif kontrol sonucu (-) C olarak, yüksek pozitif kontroller CMV L(+)C ve CMV H(+)C olarak görüntülenir.

Sonuçların invalidasyonu, negatif veya pozitif kontrol hatalarına göre **cobas® 6800/8800** yazılımı tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.

cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki kontrol uyarı işaretleri

Tablo 11 Negatif ve pozitif kontroller için kontrol uyarı işaretleri

Negatif kontrol	Uyarı işareti	Sonuç	Yorum
(-) C	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya negatif kontrol için hesaplanan titre sonucu negatif değil.
Pozitif kontrol	Uyarı işareti	Sonuç	Yorum
CMV L (+) C	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya düşük pozitif kontrol için hesaplanan titre sonucu belirlenen aralık içinde değil.
CMV H (+) C	Q02 (Kontrol serisi hatalı)	Invalid	Geçersiz bir sonuç veya yüksek pozitif kontrol için hesaplanan titre sonucu belirlenen aralık içinde değil.

Seri geçersizse, numuneler ve kontrolleri de dahil ederek tüm seride testi tekrarlayın.

Sonuçların yorumlanması

Geçerli bir seri için, cobas® 5800 ve cobas® 6800/8800 Sistemleri yazılımında ve/veya raporlarında her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Geçerli bir seri hem geçerli hem de geçersiz numune sonuçlarını içerebilir.

Tablo 12 Ayrı hedef sonuç yorumu için hedef sonuçları

Sonuçlar	Yorum
Target Not Detected	CMV DNA saptanmadı. Sonuçları "CMV saptanmadı" olarak raporlayın.
< Titer Min	Hesaplanan titre, testin Alt Ölçüm Sınırının (LLoQ) altında. Sonuçları "CMV saptandı, (Titre Min) altında" olarak raporlayın. Titre Min = 34,5 IU/mL
Titre	Hesaplanan titre, testin Doğrusal Aralığı içinde – Titre Min'den büyük veya eşit ve Titre Maks'tan küçük veya eşit. Sonuçları "(Titre) CMV saptandı" olarak raporlayın.
> Titer Max ^a	Hesaplanan titre, testin Üst Ölçüm Sınırının (ULoQ) üzerinde. Sonuçları "CMV saptandı, (Titre Maks) üzerinde" olarak raporlayın. Titre Maks = 1,0E+07 IU/mL

^a Numune sonucu "> Titer Max", üst ölçüm sınırının (ULoQ) üzerindeki titrelerle saptanan CMV pozitif numuneleri anlamına gelir. Kantitatif bir sonuç isteniyorsa, orijinal numune CMV negatif EDTA içeren insan plazması ile seyreltilmelidir ve test tekrarlanmalıdır. Raporlanan test sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpın.

cobas® 5800 Sistemindeki sonuçların yorumlanması

Numunelerin sonuçları, “Results” uygulamasında **cobas® 5800** yazılımı içinde gösterilir.

Geçerli bir kontrol serisi için, **cobas® 5800** yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Kontrol Hedefi Sonuçlarının tümü geçerli olarak bildirildiyse, geçerli bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” (Kontrol sonucu) sütununda “Valid” (Geçerli) şeklinde gösterilir. Kontrol Hedefi Sonuçlarının tümü geçersiz olarak bildirildiyse, başarısız bir kontrol serisi ile ilişkili olan numuneler “Control result” sütununda “Invalid” (Geçersiz) şeklinde gösterilir.
- Bir numune sonucunun ilişkili kontrolleri geçersizse, numune sonucuna aşağıdaki gibi belirli bir uyarı işareti eklenir:
 - Q05D: Geçersiz pozitif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası
 - Q06D: Geçersiz negatif kontrol nedeniyle sonuç validasyonu hatası
- Ayrı numune hedef sonucu için “Results” (Sonuçlar) sütununda yer alan değerler, yukarıda Tablo 12 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.
- Bir veya daha fazla numune hedefi “Invalid” (Geçersiz) olarak işaretlendiye **cobas® 5800** yazılımı, “Flags” (Uyarı İşaretleri) sütununda bir uyarı işareti görüntüler. Uyarı işareti bilgileri dahil olmak üzere numune hedefinin/hedeflerinin neden geçersiz olarak rapor edildiğine dair daha fazla bilgi, ayrıntılı görünüm içinde gösterilmiştir.

cobas® 6800/8800 Sistemlerindeki sonuçların yorumlanması

Geçerli bir seri için, **cobas® 6800/8800** Sistemleri yazılımında ve/veya raporda her bir numuneyi uyarı işaretleri açısından kontrol edin. Sonuç yorumu aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- İstenen tüm hedef sonuçları geçerli sonuçlar bildirildiyse, numuneler “Valid” (Geçerli) sütununda “Yes” (Evet) olarak işaretlenir.
“Valid” sütununda “No” (Hayır) olarak işaretlenmiş numuneler, ek yorumlama ve eylem gerektirebilir.
- Ayrı numune hedef sonucunun değerleri, yukarıda Tablo 12 içinde gösterilen şekilde yorumlanmalıdır.

Prosedür ile ilgili sınırlamalar

- **cobas® CMV** test, yalnızca **cobas® 5800/6800/8800** Sistemleri ile kullanıma yönelik **cobas® CMV** Control Kit, **cobas® NHP** Negative Control Kit, **cobas® omni** MGP Reagent, **cobas® omni** Lysis Reagent, **cobas® omni** Specimen Diluent ve **cobas® omni** Wash Reagent ile birlikte kullanım için değerlendirilmiştir.
- Güvenilir sonuçlar, doğru numune alma, saklama ve kullanım prosedürlerine dayalıdır.
- Bu test, yalnızca serum ve EDTA içeren plazma için doğrulanmıştır. Başka numune tiplerinin **cobas® CMV** ile test edilmesi hatalı sonuçlara neden olabilir. Plazma viral yük ölçümleri, diğer numune tiplerinde doğrudan karşılaştırılmaz.
- CMV DNA Kantifikasyonu, numune alma yöntemlerinden, hasta faktörlerinden (yaş, semptomların varlığı) ve/veya enfeksiyon evresinden etkilenebilir.
- **cobas® CMV** tarafından kapsanan CMV DNA polimeraz (UL54) geninin yüksek düzeyde korunan bölgelerindeki mutasyonlar, primerleri ve/veya prob bağlanmasını etkileyerek virüsün düşük kantitasyonuna veya varlığını saptamada başarısızlığa neden olabilir. **cobas® CMV**, yedek amplifikasyon primerlerini kullanarak bu riski azaltır.

- Teknolojiler arasındaki içsel farklılıklardan ötürü, bir teknolojiden başka birine geçmeden önce kullanıcıların, teknoloji farklılıklarını değerlendirmek için kendi laboratuvarlarında yöntem korelasyon çalışmaları yapmaları önerilir. Kullanıcılar, kendi belirli politikalarını/prosedürlerini uygulamalıdır.
- cobas® CMV**, kan veya kan ürünlerinde CMV varlığı için bir tarama testi olarak kullanılmak üzere tasarlanmamıştır ve CMV enfeksiyonunun varlığını doğrulamak için bir tanı testi olarak değerlendirilmemiştir.

Klinik olmayan performans değerlendirmesi

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen temel performans özellikleri

Saptama limiti (LoD)

DSÖ Uluslararası Standardı

cobas® CMV saptama limiti, NIBSC'den alınan Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi Testleri için İnsan Sitomegalovirüs DNA'sına Yönelik 1. DSÖ Uluslararası Standardının (1. HCMV DSÖ Uluslararası Standardı) seri dilüsyonlarının analiziyle, CMV negatif EDTA içeren insan plazmasında belirlenmiştir. Sekiz konsantrasyon seviyesi artı bir kör numuneden oluşan paneller, üç **cobas® CMV** test reaktifi lotunda birden fazla çalışma, gün, operatör ve cihaz ile test edilmiştir.

EDTA içeren plazma sonuçları Tablo 13 içinde gösterilmiştir. Çalışma, **cobas® CMV**'nin 23 IU/mL veya daha yüksek konsantrasyondaki CMV DNA'sını $\geq$ %95 eşleşme oranıyla saptadığını göstermektedir.

Tablo 13 EDTA içeren plazmada saptama limiti

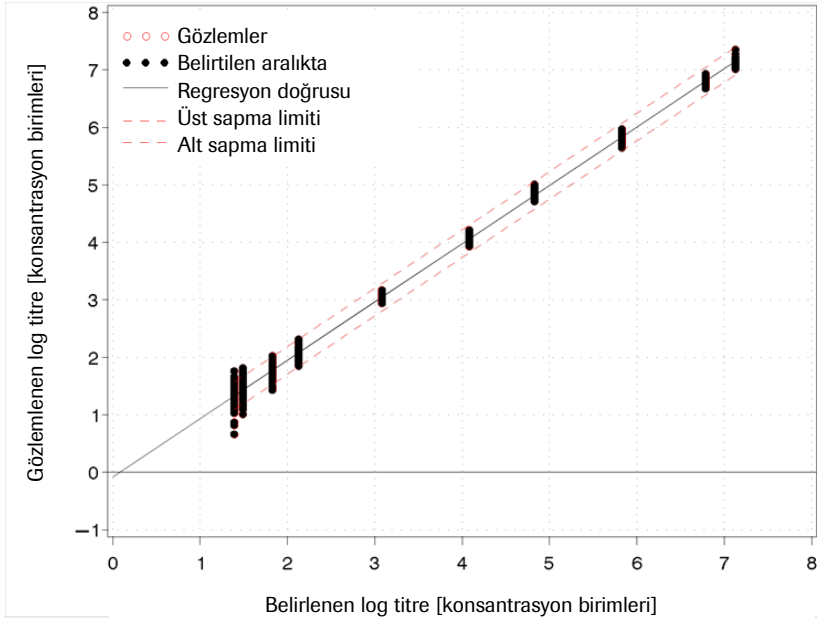
Girdi titre konsantrasyonu (CMV DNA IU/mL)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	% cinsinden eşleşme oranı
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
%95 isabet oranında PROBIT ile LoD	20,6 IU/mL %95 güven aralığı: 17,9–24,3 IU/mL		

Doğrusal aralık

cobas® CMV'nin doğrusallığı, testin doğrusal aralığını ($2,45E+01$ IU/mL ila $1,34E+07$ IU/mL) kapsayan CMV genotipi gB-1 DNA konsantrasyonlarına sahip 10 panel üyesini içeren bir dilüsyon serisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Panel üyelerinin her biri, cobas® CMV test reaktiflerinin üç lotu genelindeki 48 tekrarlamada test edilmiştir ve çalışmanın sonucu Şekil 4 içinde sunulmaktadır.

cobas® CMV'nin $2,45E+01$ IU/mL ila $1,34E+07$ IU/mL aralığında doğrusal olduğu gösterilmiştir.

Şekil 4 EDTA içeren plazmada doğrusal aralığın tayini



Kesinlik – laboratuvar içi

cobas® CMV kesinliği, CMV negatif EDTA içeren plazma içindeki yüksek titreli kültürlenmiş Virüsün (Merlin, gB-1 genotipi) seri dilüsyonları analiz edilerek belirlenmiştir. On dilüsyon seviyesi, 12 gün boyunca üç cihaz kullanılarak ve üç operatör tarafından uygulanan üç lot **cobas®** CMV test reaktiflerinde her seviye için 48 kopya halinde test edilmiştir. Her numune, tam otomatik **cobas®** 6800/8800 Sistemlerinde **cobas®** CMV prosedürünün tamamı boyunca gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla, burada raporlanan kesinlik, test prosedürünün tüm yönlerini temsil eder. Sonuçlar, Tablo 14 içinde gösterilmiştir.

cobas® CMV, 2,45E+01 IU/mL ila 1,34+07 IU/mL konsantrasyon aralığında test edilen üç reaktif lotu için yüksek kesinlik göstermiştir.

Tablo 14 **cobas®** CMV'nin laboratuvar içi kesinliği

Nominal konsantrasyon (IU/mL)	Belirlenen konsantrasyon (IU/mL)	EDTA içeren plazma	EDTA içeren plazma	EDTA içeren plazma	EDTA içeren plazma
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Tüm lotlar
		SD	SD	SD	Havuzlanmış 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

Genotip doğrulaması

cobas® CMV'nin CMV glikoprotein B genotipleri üzerindeki performansı, aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir:

- Glikoprotein B genotipi 2 ila 4 için saptama limitinin doğrulanması
- Genotip 2 ila 4 için doğrusal aralığın doğrulanması

Glikoprotein B genotipi gB-2, gB-3 ve gB-4 için saptama limitinin doğrulanması

Üç farklı glikoprotein B genotipi (gB-2, gB-3 ve gB-4) için CMV hücre kültürü üst fazları, CMV negatif EDTA içeren üç farklı konsantrasyon seviyesine seyreltilmiştir. Eşleşme oranı tayini, her seviye için 63 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Testler, üç cobas® CMV reaktifi lotuyla yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo 15 içinde gösterilmiştir. Bu sonuçlar, cobas® CMV testinin 34,5 IU/mL konsantrasyondaki üç farklı genotip için CMV DNA'sını $\geq$ %95 eşleşme oranıyla saptadığını doğrulamaktadır.

Tablo 15 Saptama limitinin CMV DNA genotip doğrulaması

Genotip	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
	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)
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)

* Üst tek taraflı %95 güven aralığı

Genotipler gB-2, gB-3 ve gB-4 için doğrusal aralığın doğrulanması

cobas® CMV'nin genotip doğrusallık çalışmasının doğrulanmasında kullanılan dilüsyon serileri, testin doğrusal aralığını içeren yedi panel ögesinden oluşur. Testler, cobas® CMV reaktifinin iki lotu ile gerçekleştirilmiştir ve EDTA içeren plazmada seviye başına 16 tekrarlamaya ile test edilmiştir.

cobas® CMV'nin doğrusal aralığı üç genotipin tümü için (gB-2, gB-3 ve gB-4) doğrulanmıştır.

İlaça dirençli CMV numunelerinin doğrulanması

cobas® CMV'nin CMV ilaca dirençli numuneleri üzerindeki performansı, aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir:

- İlaça dirençli (Gansiklovir, Valgansiklovir, Sidofovir ve Foskarnete dirençli) CMV numuneleri için saptama limitinin doğrulanması
- İlaça dirençli (Gansiklovir, Valgansiklovir, Sidofovir veya Foskarnete dirençli) CMV numuneleri için doğrusal aralığın doğrulanması

İlaça dirençli (Foskarnet veya Gansiklovir, Valgansiklovir ve Sidofovire dirençli) CMV numuneleri için saptama limitinin doğrulanması

İlaça dirençli iki farklı CMV numunesinin (Foskarnet veya Gansiklovir, Valgansiklovir ve Sidofovire dirençli) hücre kültürü üst fazları, CMV negatif EDTA içeren plazma içinde üç farklı konsantrasyon seviyesine seyreltilmiştir. Eşleşme oranı tayini, her seviye için 63 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Testler, üç cobas® CMV reaktifi lotuyla yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo 16 içinde gösterilmiştir. Bu sonuçlar, cobas® CMV testinin 34,5 IU/mL konsantrasyondaki Foskarnet veya Gansiklovir, Valgansiklovir ve Sidofovire dirençli iki farklı numune için CMV DNA'yı ≥ 95 eşleşme oranıyla saptadığını doğrulamaktadır.

Tablo 16 Saptama limitinin ilaca dirençli CMV numunelerinin doğrulanması

İlaç direnci	UL54'teki mutasyon bölgesi	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
		Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)	Geçerli kopya sayısı	Pozitif sayısı	Eşleşme oranı % (%95 GA*)
Foskarnet	E756Q	63	58	92,1 (%97,4)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Gansiklovir, Valgansiklovir, Sidofovir	L545S	63	59	93,7 (%98,2)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Üst tek taraflı %95 güven aralığı

İlaça dirençli (Foskarnet veya Gansiklovir, Valgansiklovir ve Sidofovire dirençli) CMV numuneleri için doğrusal aralığın doğrulanması

cobas® CMV'nin ilaca dirençli CMV numunelerinin doğrusallık çalışmasının doğrulanmasında kullanılan dilüsyon serileri, testin doğrusal aralığını içeren yedi panel ögesinden oluşur. Testler, cobas® CMV reaktifinin iki lotu ile gerçekleştirilmiştir ve EDTA içeren plazmada seviye başına 16 tekrarlamaya ile test edilmiştir.

cobas® CMV'nin doğrusal aralığı iki ilaca dirençli CMV numunesinin tümü için (Foskarnet veya Gansiklovir, Valgansiklovir ve Sidofovire dirençli) doğrulanmıştır.

Özgüllük

cobas® CMV'in özgüllüğü, ayrı donörlerden CMV negatif EDTA içeren plazma numunelerinin analiz edilmesiyle saptanmıştır. İki lot **cobas®** CMV reaktifi ile altı yüz sekiz ayrı EDTA içeren plazma numunesi test edilmiştir. Tüm numuneler CMV DNA için negatif sonuçlanmıştır. Test panelinde, **cobas®** CMV'nin özgüllüğü %100'dür (alt tek taraflı %95 güven limiti: %99,5).

Analitik özgüllük

cobas® CMV'nin analitik özgüllüğü, 1,00E+06 partikül, kopya, IU, genom eşdeğerleri veya CFU/mL konsantrasyona seyreltilen bir mikroorganizma paneli ve CMV DNA pozitif ve CMV DNA negatif EDTA içeren plazma kullanılarak değerlendirilmiştir. Test edilen spesifik organizmalar Tablo 17 içinde listelenmektedir. Panel üyelerinin her biri **cobas®** CMV ile değerlendirilmiştir. CMV olmayan patojenlerden hiçbirinin test performansı ile interferans oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

Tablo 17 Çapraz reaktivite için test edilen mikroorganizmalar

Virüsler	Bakteriler	Maya
Adenovirüs tip 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirüs	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein-Barr virüsü	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatit B virüsü	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatit C virüsü	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes Simplex virüsü tip 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes Simplex virüsü tip 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
İnsan Herpes virüsü tip 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
İnsan immünyetmezlik virüsü 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
İnsan immünyetmezlik virüsü 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
İnsan Papillomavirüsü	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC virüs	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirüs B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella Zoster virüs	-	-

Analitik özgüllük – etkileşimde bulunan maddeler

Trigliseritler (34,5 g/L), konjuge bilirubin (0,25 g/L), konjuge olmayan bilirubin (0,25 g/L), albümin (58,7 g/L), hemoglobin (2,9 g/L) ve insan DNA'sının (2 mg/L) artmış seviyeleri, CMV DNA'nın varlığında ve yokluğunda test edilmiştir. Test edilen endojen interferansların, cobas® CMV'nin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve antinükleer antikor gibi otoimmün hastalıkların varlığının etkisi CMV DNA varlığında ve yokluğunda değerlendirilmiştir. Ayrıca, Tablo 18 içinde listelenen ilaç bileşikleri, CMV DNA varlığında ve yokluğunda üç kat C_{max} değerinde test edilmiştir.

Etkileşimde bulunma potansiyeli olan maddelerin hiçbirinin test performansında interferansa neden olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 18 cobas® CMV ile CMV DNA'nın kantitasyonunda interferans için test edilen ilaç bileşikleri

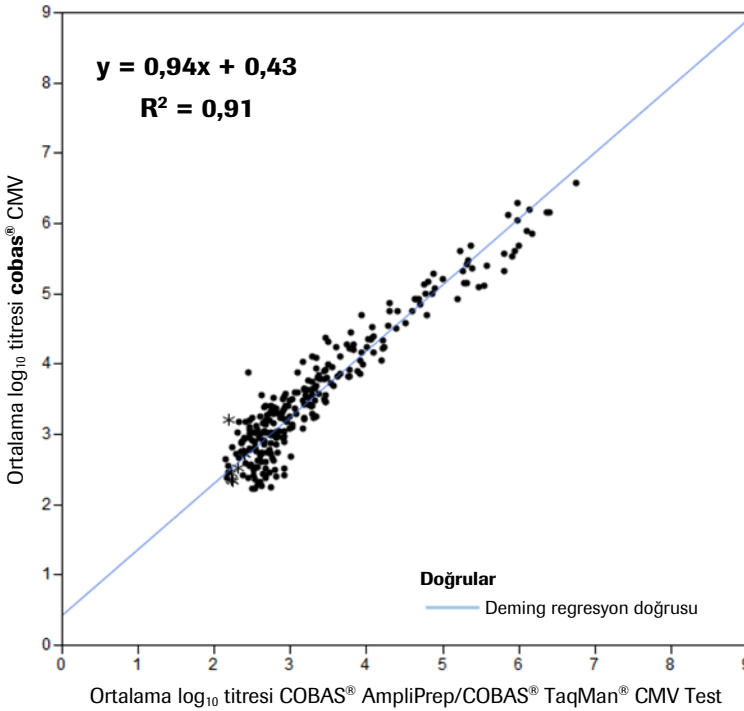
İlaç sınıfı	Jenerik ilaç adı	Jenerik ilaç adı
Antimikrobiyal	Sefotetan	Sülfametoksazol
Antimikrobiyal	Klavulanat potasyum	Tikarsilin disodyum
Antimikrobiyal	Flukonazol	Trimetoprim
Antimikrobiyal	Piperasilin	Vankomisin
Antimikrobiyal	Tazobaktam sodyum	-
Herpes Virüslerinin Tedavisi için Bileşikler	Gansiklovir	Sidofovir
Herpes Virüslerinin Tedavisi için Bileşikler	Valgansiklovir	Foskarnet
İmmünosupresan	Azatiyoprin	Prednizon
İmmünosupresan	Siklosporin	Sirolimus
İmmünosupresan	Everolimus	Takrolimus
İmmünosupresan	Mikrofenolat mofetil	-
İmmünosupresan	Mikrofenolik asit	-

Performansın COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test ile karşılaştırılması

cobas® CMV testi ve COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test performansı, CMV ile enfekte olmuş hastalardan alınmış EDTA içeren plazma numunelerinin analizi ile karşılaştırılmıştır. Tüm CMV genotiplerini temsil eden ve iki kopya halinde test edilen toplam 275 EDTA içeren plazma numunesi geçerli olmuştur ve her iki testin de kantitasyon aralığı içindedir. Deming regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Deming regresyonu sonuçları Şekil 5 içinde gösterilmiştir.

Şekil 5 cobas® CMV ve CAP/CTM CMV Quantitative Test'in regresyon analizi



Tüm sistem hatası

cobas® CMV için tüm sistem hatası oranı, CMV pozitif klinik numunesi eklenmiş 100 kopya EDTA içeren plazma test edilerek saptanmıştır. Bu numuneler, yaklaşık $3 \times \text{LoD}$ konsantrasyonda test edilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, tüm kopyaların geçerli ve CMV hedefi için pozitif olduğunu belirlemiş ve tüm sistem hata oranı %0 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı %0–3,6).

Çapraz kontaminasyon

cobas® CMV için çapraz kontaminasyon oranı, normal CMV negatif EDTA içeren insan plazması numunesinin 240 kopyası ve $1,00\text{E}+06$ IU/mL'de yüksek titreli CMV numunesinin 225 kopyası test edilerek belirlenmiştir. Dama tahtası konfigürasyonunda pozitif ve negatif numunelerle toplamda 5 çalışma yapılmıştır.

Negatif numunenin 240 kopyasının tamamı negatiftir ve bunun sonucunda, çapraz kontaminasyon oranı %0 olarak saptanmıştır (%95 güven aralığı %0–1,5).

cobas® 6800/8800 Sistemleri üzerinde gerçekleştirilen klinik performans değerlendirmesi

Klinik tekrar üretilebilirlik

cobas® CMV'nin tekrar üretilebilirliği, cobas® 6800 Sisteminde EDTA içeren plazmada değerlendirilmiştir. 3 merkezde 3 reaktif lotu kullanılarak tekrar üretilebilirlik ve lotlar arası değişkenlik gerçekleştirilmiştir. Merkezlerin her birinde ikişer operatör, her bir reaktif lotunu 6 gün boyunca test etmiştir (1. operatör için 3 gün ve 2. operatör için 3 gün). Her gün iki çalışma yapılmıştır, her çalışmada her bir panel üyesinin 3 kopyası test edilmiştir. Toplam varyansı tahmin etmek için, veriler karışık model kullanılarak analiz edilmiştir. Değerlendirme sonuçları, aşağıda Tablo 19 ila Tablo 21 içinde özetlenmiştir.

Tablo 19 aşağıda, doğrusal aralıktaki noktalarda testin klinik tekrar üretilebilirliğini göstermektedir. Farklı faktörlerin gözlenen varyansa bağlı katkıları gösterilmiştir.

Tablo 19 Pozitif panel üyesine göre toplam varyansın atfedilebilir yüzdesi (%TV), toplam kesinlik standart sapması (SD) ve CMV DNA konsantrasyonu ($\log_{10}$ IU/mL) için lognormal CV (%)

Beklenen CMV DNA kons. ($\log_{10}$ IU/mL)	Gözlemlenen ortalama ^a CMV DNA kons. ($\log_{10}$ IU/mL)	Test sayısı ^b	Lot %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Tesis %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Operatör/ Gün %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Çalışma %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Çalışma içi %TV ^c (CV%) ^e SD ^d	Toplam kesinlik SD ^f	Toplam kesinlik (CV%) ^g
2,01	2,07	324	%1 (2,97) 0,0129	%6 (6,49) 0,0282	%0 (0,00) 0,0000	%3 (4,47) 0,0194	%90 (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	%10 (4,29) 0,0186	%13 (4,85) 0,0210	%3 (2,50) 0,0109	%0 (0,00) 0,0000	%74 (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	%23 (7,26) 0,0315	%0 (0,00) 0,0000	%0 (0,22) 0,0010	%0 (0,00) 0,0000	%77 (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	%15 (5,16) 0,0224	%3 (2,31) 0,0100	%1 (1,52) 0,0066	%0 (0,00) 0,0000	%81 (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Not: Tabloya yalnızca saptanabilir viral yükü olan sonuçlar dahil edilmiştir.

^a SAS MIXED prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

^b Saptanabilir viral yüke sahip olan geçerli testlerin sayısı.

^c %TV = Toplam Varyansın yüzdelik katkısı.

^d SAS MIXED prosedüründeki varyans bileşeni kullanılarak hesaplanır.

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

^f SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır.

^g SAS MIXED prosedüründeki toplam değişkenlik kullanılarak hesaplanır.

DNA = deoksiribonükleik asit; CMV = sitomegalovirüs; kons. = konsantrasyon; SD = standart sapma

Tablo 20 aşağıda, her pozitif panel üyesi için tahmin edilen saptanabilir viral yük farkını göstermektedir. Saptanabilir kat farkı, seri olarak ölçüldüğünde bir hastanın viral yükündeki istatistiksel olarak anlamlı değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilir.

Tablo 20 Pozitif panel üyesi ile saptanabilir viral yük farkı

Beklenen CMV DNA kons. (log ₁₀ IU/mL)	Gözlemlenen ortalama CMV DNA kons. (log ₁₀ IU/mL)	Test sayısı ^a	Toplam kesinlik standart sapması (log ₁₀ IU/mL)	İki ölçüm arasındaki farkın standart sapması ^b	%95 GL ^c (±log ₁₀ IU/mL)	Saptanabilir kat farkı ^d
2,01	2,07	324	0,11	0,16	0,31	2,06
3,26	3,27	322	0,06	0,08	0,16	1,46
3,86	3,90	324	0,07	0,09	0,18	1,53
6,70	6,74	324	0,06	0,08	0,16	1,45

Not: Tabloya yalnızca saptanabilir viral yükü olan sonuçlar dahil edilmiştir. Test için alt ölçme sınırı (LLOQ) 3,45E+01 IU/mL ve üst ölçme sınırı (ULOQ) 1,0E+07 IU/mL'dir.

^a Saptanabilir viral yüke sahip olan geçerli testlerin sayısı.

^b İki ölçüm arasındaki farkın standart sapması = $\sqrt{2 \times (\text{toplam kesinlik standart sapması})^2}$.

^c %95 GL = güven limiti = $1,96 \times \text{iki ölçüm arasındaki farkın standart sapması}$.

^d Saptanabilir kat farkı = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{toplam standart sapma})^2})}$.

DNA = deoksiribonükleik asit; CMV = sitomegalovirüs.

Tablo 21 aşağıda, cobas® 6800 Sistemi için negatif panel üyesi için tekrar üretilebilirlik sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 21 Negatif panel üyesi için tekrar üretilebilirlik sonuçları

Beklenen CMV DNA konsantrasyonu	Geçerli test sayısı	Pozitif sonuçlar	Negatif sonuçlar	Negatif uyum yüzdesi ^a	%95 kesin GA ^b
Negatif	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Negatif Uyum Yüzdesi = $(\text{negatif sonuçların sayısı} \div \text{negatif panel üyesindeki toplam geçerli testler}) \times \%100$.

^b Clopper-Pearson tam binom güven aralığı yöntemi kullanılarak hesaplanır.

DNA = deoksiribonükleik asit; CMV = sitomegalovirüs; GA = güven aralığı.

Klinik performans değerlendirmesi: solid organ nakli (SOT) popülasyonu

Bu çalışma, solid organ nakli popülasyonunda cobas® CMV ve COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test (TaqMan® CMV olarak ifade edilir) arasındaki klinik uyumu değerlendirecek şekilde tasarlanmıştır. Bir anti-CMV profilaksi rejiminin evre 2a çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmasına katılan böbrek transplantasyonu yapılan hastalardan prospektif olarak toplanan donmuş EDTA içeren plazma numunesi kalıntıları test edilmiştir. Test hedef bölgeleri, iki test arasında $> 0,5 \log_{10}$ IU/mL ofset olan numunelerin yanı sıra ölçüm ofseti olmayan temsili bir numune seti için sekanslanmıştır. Ortalama ofseti $> 0,9 \log_{10}$ IU/mL ile ilişkili sekanslar “etkili” olarak tanımlanmıştır. Yalnızca COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test için hedefleri etkileyen etkili sekanslar tanımlanmıştır.

Hasta popülasyonunun demografik özellikleri Tablo 22 içinde gösterilmiştir.

Tablo 22 SOT hastalarının demografik ve başlangıç klinik özellikleri

Özellikler	Gruplar	İstatistikler
Hastaların sayısı	Toplam, N	107
Yaş (yıl)	Ortalama $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Yaş (yıl)	Medyan	50
Yaş (yıl)	Aralık	18–76
Cinsiyet, n (%)	Erkek	74 (%69,2)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	33 (%30,8)
Etnik köken, n (%)	Hispanik/Latin	10 (%9,3)
Etnik köken, n (%)	Hispanik olmayan/Latin olmayan	91 (%85,0)
Etnik köken, n (%)	Bilinmiyor	6 (%5,6)
İrk, n (%)	Asyalı	1 (%0,9)
İrk, n (%)	Siyahi/Afrika kökenli amerikalı	16 (%15,0)
İrk, n (%)	Beyaz	88 (%82,2)
İrk, n (%)	Diğer	2 (%1,9)
İmmünoşüpresyon indüksiyonu, n (%)	Evet	26 (%24,3)
İmmünoşüpresyon indüksiyonu, n (%)	Hayır	81 (%75,7)
Çalışma kolu, n (%)	Anti-CMV profilaksi rejimi	53 (%49,5)
CMV seroloji durumu, n (%)	Donör pozitif, alıcı negatif	107 (%100,0)

Not: Bilinmeyen kategorisi, ilgili bilgilerin mevcut olmadığı veya raporlanmadığı hastaları göstermektedir.

CMV = sitomegalovirüs, SD = standart sapma.

Solid organ nakli (SOT) popülasyonunda klinik uyum

Başlangıçtaki uyum

Tablo 23 aşağıda, İla Tablo 26 arasında belirtilen eşik değerleri kullanılarak **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV arasındaki uyum analizinin sonuçlarını göstermektedir: TND, < 1,37E+02 / $\geq$ 1,37E+02 IU/mL, < 5,00E+02 / $\geq$ 5,00E+02 IU/mL ve < 1,8E+03 / $\geq$ 1,8E+03 IU/mL, sırasıyla tedavinin başladığı gün veya hemen öncesinde toplanan değerlendirilebilir numunelerden.

Tablo 23 SOT popülasyonunda tespit edilmemiş eşik hedefini (başlangıç anti-CMV tedavisinin başlangıcında eşleştirilmiş numuneler) kullanarak **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test Saptandı	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA) ^a
Hedef Saptanmadı	9	0	9	%100,0 (%66,4, %100,0)
Saptandı	2	60	62	%96,8 (%88,8, %99,6)
Toplam	11	60	71	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA) ^a	%81,8 (%48,2, %97,7)	%100,0 (%94,0, %100,0)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA) ^a	%97,2 (%90,2, %99,7)	-	-	-
p değeri ^b	0,5000	-	-	-

Not: Yalnızca Başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

^b McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

Tablo 24 SOT popülasyonunda 1,37E+02 IU/mL (başlangıç anti-CMV tedavi başlangıcında eşleştirilmiş numuneler) eşik değerini kullanarak cobas® CMV ve TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA) ^a
< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	24	1	25	%96,0 (%79,6, %99,9)
≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	5*	41	46	%89,1 (%76,4, %96,4)
Toplam	29	42	71	
Sütun uyumu (%95 kesin GA) ^a	%82,8 (%64,2, %94,2)	%97,6 (%87,4, %99,9)	--	
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA) ^a	%91,5 (%82,5, %96,8)	-	-	-
p değeri ^b	0,2188	-	-	-

Not: Yalnızca Başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.
 “Hedef Saptanmadı” veya 1,37E+02 IU/mL’nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 1,37E+02 IU/mL
 (< 2,137 log₁₀ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

* Uyumsuz numunelere sahip 5 hasta arasından 2 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu bulunmuştur.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

^b McNemar testi kullanılarak hesaplanır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

Tablo 25 SOT popülasyonunda 5,00E+02 IU/mL (başlangıç anti-CMV tedavi başlangıcında eşleştirilmiş numuneler) eşik değerini kullanarak cobas® CMV ve TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5,00E+02 IU/mL (< 2,699 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,00E+02 IU/mL (≥ 2,699 log ₁₀ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA) ^a
< 5,00E+02 IU/mL (< 2,699 log ₁₀ IU/mL)	33	2	35	%94,3 (%80,8, %99,3)
≥ 5,00E+02 IU/mL (≥ 2,699 log ₁₀ IU/mL)	7*	29	36	%80,6 (%64,0, %91,8)
Toplam	40	31	71	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA) ^a	%82,5 (%67,2, %92,7)	%93,5 (%78,6, %99,2)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA) ^a	%87,3 (%77,3, %94,0)	-	-	-
p değeri ^b	0,1797	-	-	-

Not: Yalnızca Başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.
 “Hedef Saptanmadı” veya 5,00E+02 IU/mL’nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 5,00E+02 IU/mL
 (< 2,699 log₁₀ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

* Uyumsuz numunelere sahip 7 hasta arasından 3 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu bulunmuştur.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

^b McNemar testi kullanılarak hesaplanır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

Tablo 26 SOT popülasyonunda 1,8E+03 IU/mL (başlangıç anti-CMV tedavi başlangıcında eşleştirilmiş numuneler) eşik değerini kullanarak cobas® CMV ve TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log ₁₀ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA) ^a
< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log ₁₀ IU/mL)	48	0	48	%100,0 (%92,6, %100,0)
≥ 1,8E+03 IU/mL (≥ 3,255 log ₁₀ IU/mL)	4*	19	23	%82,6 (%61,2, %95,0)
Toplam	52	19	71	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA) ^a	%92,3 (%81,5, %97,9)	%100,0 (%82,4, %100,0)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA) ^a	%94,4 (%86,2, %98,4)	-	-	-
p değeri ^b	0,1250	-	-	-

Not: Yalnızca Başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

“Hedef Saptanmadı” veya 1,8E+03 IU/mL’nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 1,8E+03 IU/mL (< 3,255 log₁₀ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

* Uyumsuz numunelere sahip 4 hasta arasından 1 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu bulunmuştur.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

^b McNemar testi kullanılarak hesaplanır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

Gün başına çözümleme analizi

Tablo 27 anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün ve 49. günde SOT hastaları için CMV atağının çözümlemesine ilişkin bir uyum analizi sunmaktadır.

Tablo 27 SOT popülasyonunda anti-CMV tedavisini başlatan hastalar için CMV atağı çözümlemesinin uyum analizi

Anti-CMV tedavi başlangıcı sonrası zaman noktası	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümlemesi ^a	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümlemesi yok	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
14. gün	CMV atağının çözümlemesi ^a	0	0	0	NC
14. gün	CMV atağının çözümlemesi yok	0	40	40	%100,0 (%91,2, %100,0)
14. gün	Toplam	0	40	40	
14. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	NC	%100,0 (%91,2, %100,0)	-	-
14. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%100,0 (%91,2, %100,0)	-	-	-
14. gün	p değeri ^b	NC	-	-	-
21. gün	CMV atağının çözümlemesi ^a	0	0	0	NC
21. gün	CMV atağının çözümlemesi yok	1	50	51	%98,0 (%89,6, %100,0)
21. gün	Toplam	1	50	51	
21. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%0,0 (%0,0, %97,5)	%100,0 (%92,9, %100,0)	-	-

Anti-CMV tedavi başlangıcı sonrası zaman noktası	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümülemesi ^a	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümülemesi yok	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
21. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%98,0 (%89,6, %100,0)	-	-	-
21. gün	p değeri ^b	NC	-	-	-
28. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	6	0	6	%100,0 (%54,1, %100,0)
28. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	4	46	50	%92,0 (%80,8, %97,8)
28. gün	Toplam	10	46	56	-
28. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%60,0 (%26,2, %87,8)	%100,0 (%92,3, %100,0)	-	-
28. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%92,9 (%82,7, %98,0)	-	-	-
28. gün	p değeri ^b	0,1250	-	-	-
35. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	16	1	17	%94,1 (%71,3, %99,9)
35. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	8	31	39	%79,5 (%63,5, %90,7)
35. gün	Toplam	24	32	56	-
35. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%66,7 (%44,7, %84,4)	%96,9 (%83,8, %99,9)	-	-
35. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%83,9 (%71,7, %92,4)	-	-	-
35. gün	p değeri ^b	0,0391	-	-	-
49. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	38	0	38	%100,0 (%90,7, %100,0)
49. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	7	12	19	%63,2 (%38,4, %83,7)
49. gün	Toplam	45	12	57	-
49. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%84,4 (%70,5, %93,5)	%100,0 (%73,5, %100,0)	-	-
49. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%87,7 (%76,3, %94,9)	-	-	-
49. gün	p değeri ^b	0,0156	-	-	-

14. gün tablosuna dahil edilen hastalar arasında 2 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilmiştir

21. gün tablosuna dahil edilen hastalar arasında 2 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilmiştir.

28. gün tablosuna dahil edilen hastalar arasında 3 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilmiştir.

35. gün tablosuna dahil edilen hastalar arasında 3 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilmiştir.

49. gün tablosuna dahil edilen hastalar arasında 4 hastada etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilmiştir.

^a CMV atağının çözümülemesi, TaqMan® CMV Testinin LLoQ değerinin (137 IU/mL) altında test edilen 2 ardışık numune (tercihen bir hafta arayla alınan numune) ile tanımlanmıştır; bu, mevcut kılavuzlarda önerilenle tutarlıdır; yani, akut CMV ataklarının tedavisi için viral yük son noktası olarak 2 ardışık “negatif” numune önerilmiştir.

^b McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

GA = güven aralığı; NC = hesaplanamaz; SOT = solid organ nakli

Viremik atakların 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün ve 49. günde (anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra) çözümlemeyi belirlemeye yardımcı olmak için kullanıldığında cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki OPA, %83,9 ile %100 arasında değişmiştir (Tablo 28).

Tablo 28 SOT popülasyonunda anti-CMV tedavisine başlayan hastalar için çözümleme durumuna (çözümlemedi/çözümlendi) göre genel uyum oranı

Zaman noktası	Uyum Çözümlemedi	Uyum Çözümlendi	Genel uyum yüzdesi	%95 kesin GA Genel uyum yüzdesi
14. gün	%100,0 (40/40)	NC	%100,0 (40/40)	(%91,2, %100,0)
21. gün	%100,0 (50/50)	%0,0 (0/1)	%98,0 (50/51)	(%89,6, %100,0)
28. gün	%100,0 (46/46)	%60,0 (6/10)	%92,9 (52/56)	(%82,7, %98,0)
35. gün	%96,9 (31/32)	%66,7 (16/24)	%83,9 (47/56)	(%71,7, %92,4)
49. gün	%100,0 (12/12)	%84,4 (38/45)	%87,7 (50/57)	(%76,3, %94,9)

Not: CMV atağının çözümlemesi, TaqMan® CMV Testinin LLoQ değerinin (137 IU/mL) altında test edilen 2 ardışık numune (tercihen bir hafta arayla alınan numune) ile tanımlanmıştır; bu, mevcut kılavuzlarda önerilenle tutarlıdır; yani, akut CMV ataklarının tedavisi için viral yük son noktası olarak 2 ardışık “negatif” numune önerilmiştir.

14. gündeki toplam 40 numuneden 2'si, etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilen hastalardan alınmıştır.

21. gündeki toplam 51 numuneden 2'si, etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilen hastalardan alınmıştır.

28. gündeki toplam 56 numuneden 3'si, etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilen hastalardan alınmıştır.

35. gündeki toplam 56 numuneden 3'si, etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilen hastalardan alınmıştır.

49. gündeki toplam 57 numuneden 4'si, etkili sekans uyumsuzluğu olduğu tespit edilen hastalardan alınmıştır.

CMV = sitomegalovirüs; LLoQ = alt ölçme sınırı; NC = hesaplanamaz; SOT = solid organ nakli.

Farklı viral yük seviyeleri arasındaki genel uyumlar

Tablo 29 aşağıda, klinik uyum çalışmasının SOT popülasyonunda değerlendirilebilen 1898 eşleştirilmiş numunenin tamamı için cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinin viral yük sonuçlarının uyumunu göstermektedir.

Tablo 29 SOT popülasyonundaki uyum analizlerinin özeti (tüm eşleştirilmiş numuneler)

Tüm eşleştirilmiş numuneler cobas® CMV (log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,137 ila < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,699 ila < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 3,255 ila < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Toplam
Hedef Saptanmadı	1.022	8	0	0	0	0	1.030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 ila < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
2,699 ila < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
3,255 ila < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
Toplam	1194	294	151	116	104	39	1898

Not: Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş tüm 1898 numune bu tabloya dahil edilmiştir. Alt ölçme sınırı (LLoQ)

cobas® CMV için 3,45E+01 IU/mL ve TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir. $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a Bu uyumsuz numuneler sekanslanmıştır ve 3 numuneden 2'sinin önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^b Bu uyumsuz numune sekanslanmıştır ve önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^c 12 uyumsuz numunenin 8'i 5 hastadan elde edilmiş ve 8 numunenin tamamı sekanslanmıştır ve önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^d Bu 5 uyumsuz numune 3 hastadan elde edilmiştir; sekanslanmıştır ve 5'inin de önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^e 8 uyumsuz numunenin 7'si 3 hastadan elde edilmiş ve 7 numunenin tamamı sekanslanmıştır ve önemli bir etki mutasyonuna sahip olduğu bulunmuştur.

^f Bu 3 uyumsuz numune 2 hastadan elde edilmiştir; sekanslanmıştır ve 3'ünün de önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

Tablo 30 aşağıda, SOT popülasyonundaki tüm eşleştirilmiş numuneler için viral yük sonuçlarının farklı eşiklere (Hedef Saptanmadı, 137 IU/mL, 500 IU/mL ve 1800 IU/mL) göre uyumunun özetini göstermektedir.

Tablo 30 SOT popülasyonundaki tüm eşleştirilmiş numuneler için viral yük sonuçlarının farklı eşiklere göre uyumunun özeti

Tüm eşleştirilmiş numuneler cobas® CMV	Uyum yüzdesi < Eşik %95 GA (n/N)	Uyum yüzdesi ≥ Eşik %95 GA (n/N)	Genel uyum yüzdesi %95 GA (n/N)
Hedef Saptanmadı	%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)

Not: Yalnızca klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir. Hedef Saptanmadı sonucu alınan numuneler, IU/mL cinsinden < eşik değeri şeklinde kategorize edilmiştir.

* 2,137 log₁₀ değeri 2,1 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

** 2,699 log₁₀ değeri 2,7 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

*** 3,255 log₁₀ değeri 3,3 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

%95 güven aralığı (GA), numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak kesin yöntemle hesaplanmıştır.

Tablo 31 aşağıda, SOT popülasyonunda anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün veya 49. günde değerlendirilebilen 272 eşleştirilmiş numunenin tamamı için cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinin viral yük sonuçlarının uyumunu göstermektedir.

Tablo 31 SOT popülasyonunda uyum analizlerinin özeti (anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra ilgili zaman noktalarında eşleştirilmiş numuneler)

Tüm ilgili zaman noktaları cobas® CMV (log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,137 ila < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,699 ila < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 3,255 ila < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Toplam
Hedef Saptanmadı	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 ila < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 ila < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 ila < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Toplam	60	78	47	37	38	12	272

Not: Bu tabloya yalnızca ilgili zaman noktalarında (anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün veya 49. gün) klinik uyum analizi için değerlendirilebilen eşleştirilmiş numuneler dahil edilmiştir. Alt ölçme sınırı (LLoQ) cobas® CMV için 3,45E+01 IU/mL ve TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir.

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

^a Bu 4 numune sekanslanmıştır ve 4 uyumsuz numuneden ikisinin önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^b Bu 2 uyumsuz numune sekanslanmıştır ve her ikisinin de önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

^c Uyumsuz numune sekanslanmıştır ve önemli bir etki mutasyonu içerdiği bulunmuştur.

Tablo 32 aşağıda, SOT popülasyonunda anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün veya 49. günde değerlendirilebilen tüm eşleştirilmiş numuneler için viral yük sonuçlarının farklı eşiklere (Hedef Saptanmadı, 137 IU/mL, 500 IU/mL ve 1800 IU/mL) göre uyumunun özetini göstermektedir.

Tablo 32 SOT popülasyonunda anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün veya 49. günde eşleştirilmiş numuneler için farklı eşiklere göre viral yük sonuçlarının uyumunun özeti

Tüm ilgili zaman noktaları cobas® CMV	Uyum yüzdesi < Eşik %95 GA (n/N)	Uyum yüzdesi ≥ Eşik %95 GA (n/N)	Genel uyum yüzdesi %95 GA (n/N)
Hedef Saptanmadı	%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)

Not: Bu tabloya yalnızca anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra 14. gün, 21. gün, 28. gün, 35. gün ve 49. günde klinik uyum analizi için değerlendirilebilen eşleştirilmiş numuneler dahil edilmiştir.

Hedef Saptanmadı sonucu alınan numuneler, IU/mL cinsinden < eşik değeri şeklinde kategorize edilmiştir.

* 2,137 log₁₀ değeri 2,1 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

** 2,699 log₁₀ değeri 2,7 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

*** 3,255 log₁₀ değeri 3,3 log₁₀ IU/mL olarak kısaltılmıştır.

%95 güven aralığı (GA), numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak kesin yöntemle hesaplanmıştır.

Solid organ nakli popülasyonunda yöntem karşılaştırması

cobas® CMV'nin performansını FDA onaylı başka bir CMV viral yük testi olan TaqMan® CMV Testi ile karşılaştırarak değerlendirmek için bir yöntem karşılaştırma çalışması yürütülmüştür. Çalışmada, yukarıda belirtilen anti-CMV profilaksi rejiminin evre 2a çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmasından 381 CMV pozitif numune dahil olmak üzere 543 eşleştirilmiş numune kullanılmış olup nakil hastalarından kalan 64 numune ve CMV negatif EDTA plazmasına kültürlenmiş CMV (Merlin suşu) eklenerek yapılan 98 yapay numune ile desteklenmiştir.

Tablo 33 ile birlikte Şekil 6 ila Şekil 8 aşağıda, solid organ nakli popülasyonu için tüm bölgelerde birleştirilmiş olarak **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Testinden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının Deming regresyonunu göstermektedir.

Tablo 33 SOT popülasyonunda viral yükler ($\log_{10}$ IU/mL) arasındaki Deming regresyonunun parametre tahminleri (**cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Test)

Numuneler	Eşleştirilmiş numunelerin sayısı	Parametre	Parametre tahmini	Standart hata	%95 GA ^a %95 GA ^b	r
Klinik ve eklenmiş	543	Kesim noktası	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Klinik ve eklenmiş	543	Eğim	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Klinik	445	Kesim noktası	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Klinik	445	Eğim	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Eklenmiş	98	Kesim noktası	0,012 Uygulanamaz	0,063	(-0,114, 0,138) Uygulanamaz	0,99
Eklenmiş	98	Eğim	0,985 Uygulanamaz	0,013	(0,960, 1,010) Uygulanamaz	0,99

Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her biri $1,37E+02$ IU/mL ila $9,1E+06$ IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneler yer almaktadır.

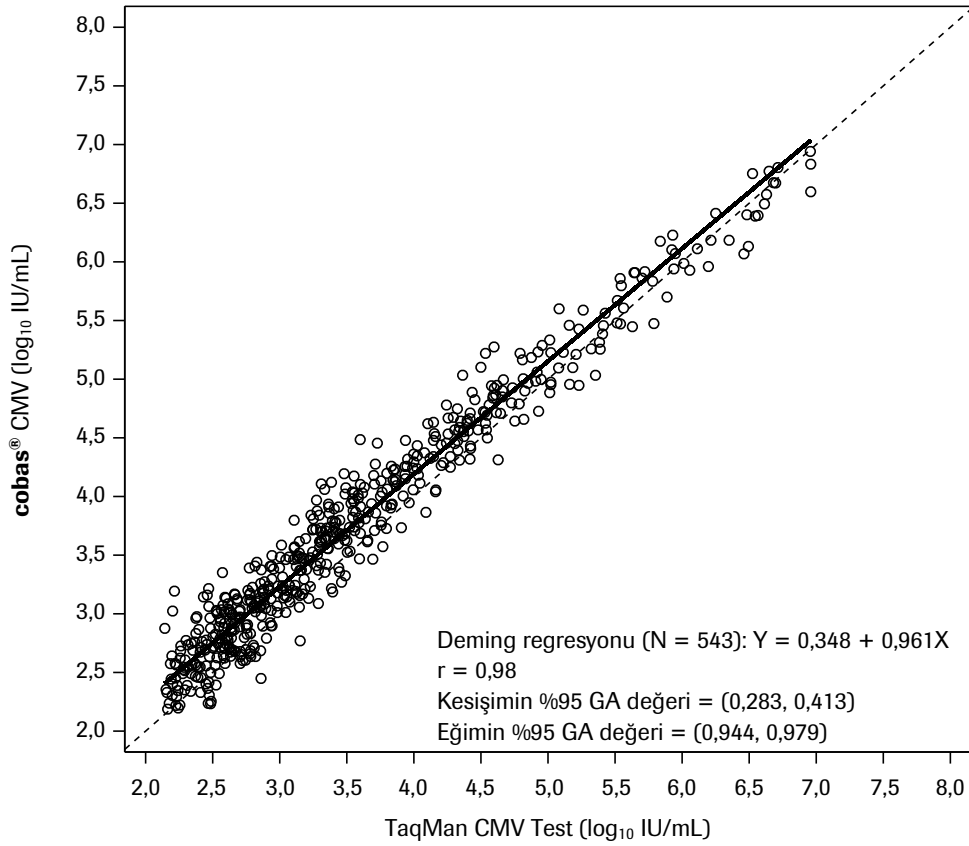
^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

^b Aynı hastalardan alınan numuneler arasında 500 iterasyonlu Bootstrap yöntemi ile düzeltilmiş korelasyon.

* Parametre tahminlerinin Bootstrap dağılımının 50. yüzdeliğini belirtir.

GA = güven aralığı; r = korelasyon katsayısı.

Şekil 6 SOT popülasyonunda viral yüklerin ($\log_{10}$ IU/mL) Deming doğrusal regresyon grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test; klinik ve eklenmiş numuneler)



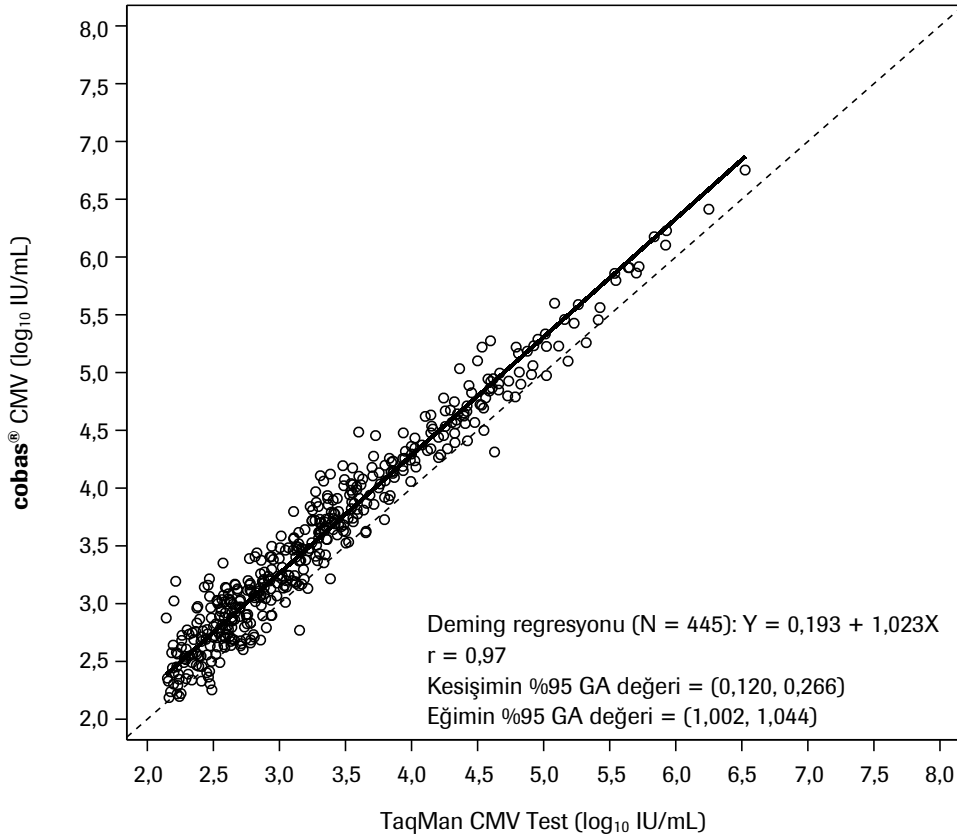
Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.

Şekil, yalnızca her biri $1,37E+02$ IU/mL ile $9,1E+06$ IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneleri içermektedir.

GA = güven aralığı.

r = korelasyon katsayısı.

Şekil 7 SOT popülasyonunda viral yüklerin ($\log_{10}$ IU/mL) Deming doğrusal regresyon grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test; klinik numuneler)



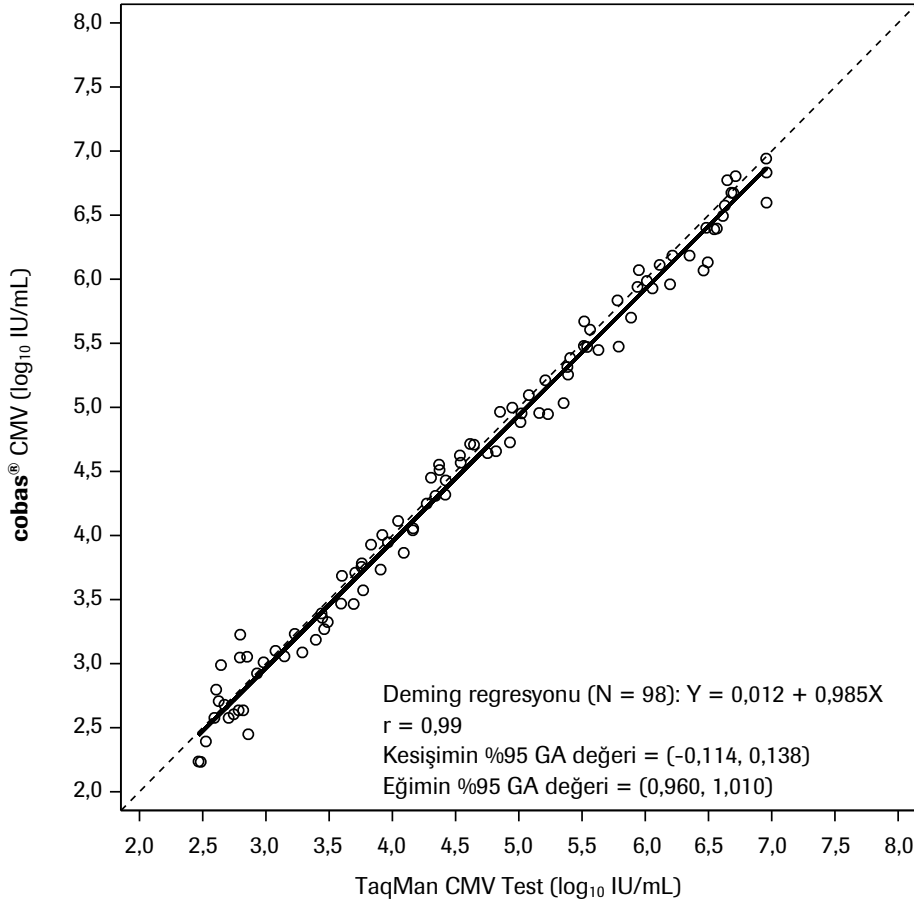
Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.

Şekil, yalnızca her biri $1,37E+02$ IU/mL ile $9,1E+06$ IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneleri içermektedir.

GA = güven aralığı.

r = korelasyon katsayısı.

Şekil 8 SOT popülasyonunda viral yüklerin ($\log_{10}$ IU/mL) Deming doğrusal regresyon grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test; eklenmiş numuneler)



Not: GA = güven aralığı.

r = korelasyon katsayısı.

Seçili viral yük seviyelerinde yanlışlık

Tablo 34 aşağıda, 2,14 log₁₀ IU/mL ila 7,00 log₁₀ IU/mL arasında seçilen beş viral yük seviyesinde cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki yanlışlığı, ilgili dönüştürülmemiş eşdeğerlerle birlikte göstermektedir.

Tablo 34 Seçilen beş viral yük seviyesinde (klinik ve eklenmiş numuneler) cobas® CMV ve TaqMan® CMV Test (log₁₀ IU/mL) arasındaki yanlışlık

Numuneler	Viral yük seviyesi (TaqMan® CMV Testine göre)	Sistematik fark ^a
Klinik ve eklenmiş	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,265 log ₁₀ IU/mL (1,15E+02 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,243 log ₁₀ IU/mL (3,74E+02 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,221 log ₁₀ IU/mL (1,19E+03 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,192 log ₁₀ IU/mL (5,56E+03 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,075 log ₁₀ IU/mL (1,89E+06 IU/mL)
Klinik	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,242 log ₁₀ IU/mL (1,02E+02 IU/mL)
Klinik	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,255 log ₁₀ IU/mL (4,00E+02 IU/mL)
Klinik	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,268 log ₁₀ IU/mL (1,53E+03 IU/mL)
Klinik	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,285 log ₁₀ IU/mL (9,28E+03 IU/mL)
Klinik	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,354 log ₁₀ IU/mL (1,26E+07 IU/mL)
Eklenmiş	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	-0,020 log ₁₀ IU/mL (-6,19E+00 IU/mL)
Eklenmiş	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	-0,028 log ₁₀ IU/mL (-3,17E+01 IU/mL)
Eklenmiş	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	-0,037 log ₁₀ IU/mL (-1,46E+02 IU/mL)
Eklenmiş	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	-0,048 log ₁₀ IU/mL (-1,05E+03 IU/mL)
Eklenmiş	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	-0,093 log ₁₀ IU/mL (-1,93E+06 IU/mL)

^a 10(cobas® CMV tahmini log₁₀ IU/mL) - 10(TaqMan® CMV Test viral yük seviyesi log₁₀ IU/mL) olarak hesaplanan IU/mL farkı.

Ortalama eşleştirilmiş fark

Tablo 35 aşağıda, cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasında temsili eşik değerlerinde ortalama eşleştirilmiş fark ve eşleştirilmiş t-testi kullanılarak hesaplanan ilgili %95 GA değerlerini göstermektedir.²⁸

Tablo 35 SOT popülasyonunda temsili karar aralıklarında (IU/mL) cobas® CMV eksi TaqMan® CMV Testinin eşleştirilmiş viral yük farklarının ortalaması (log₁₀ IU/mL)

Numuneler	Temsili karar aralıkları ^a (IU/mL)	N	Eşleştirilmiş fark ortalaması (log ₁₀ IU/mL)	Eşleştirilmiş fark ortalaması için SE (log ₁₀ IU/mL)	%95 GA (log ₁₀ IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	1,37E+02 ila < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Klinik ve eklenmiş	2,0E+03 ila < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Klinik ve eklenmiş	2,0E+04 ila < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Klinik ve eklenmiş	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Klinik ve eklenmiş	Genel	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Klinik	1,37E+02 ila < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Klinik	2,0E+03 ila < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Klinik	2,0E+04 ila < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Klinik	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Klinik	Genel	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Eklenmiş	1,37E+02 ila < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Eklenmiş	2,0E+03 ila < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Eklenmiş	2,0E+04 ila < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Eklenmiş	≥ 1,0E+05	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Eklenmiş	Genel	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her biri 1,37E+02 IU/mL ila 9,1E+06 IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneler yer almaktadır. Her iki testte de doğrusal aralıktaki eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre temsili karar aralıklarına kategorize edilmiştir.

^a Eşdeğer temsili karar aralıkları (IU/mL), 1,37E+02 ila < 2,0E+03 (IU/mL) = 2,137 ila < 3,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+03 ila < 2,0E+04 (IU/mL) = 3,301 ila < 4,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+04 ila < 1,0E+05 (IU/mL) = 4,301 ila < 5,000 (log₁₀ IU/mL) ve ≥ 1,0E+05 (IU/mL) = ≥ 5,000'tir (log₁₀ IU/mL).

N = eşleştirilmiş numunelerin sayısı; SE = standart hata; GA = güven aralığı.

İzin verilen toplam fark (ATD)

Tablo 36 ile birlikte Şekil 9 ile Şekil 11 aşağıda, **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki ayrı eşleştirilmiş farkları ve bunların temsili eşiklerdeki ortalamalarını kullanarak ATD sonuçlarını göstermektedir ve ATD bölgesindeki eşleştirilmiş sonuçların yüzdesini hesaplamaktadır.

Tablo 36 SOT popülasyonunda izin verilebilir toplam Fark (ATD) bölgesi aralıklarına düşen numune oranı (IU/mL) (**cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Test)

Numuneler	Aralık kategorisi	Aralık ^a (IU/mL)	ATD bölgesi içinde eşleştirilmiş numunelerin oranı % (n/N)
Klinik ve eklenmiş	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%95,6 (239/250)
Klinik ve eklenmiş	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%89,6 (103/115)
Klinik ve eklenmiş	Yüksek	8,0E+03 ila 9,10E+06	%95,5 (170/178)
Klinik ve eklenmiş	Genel	-	%94,3 (512/543)
Klinik	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%95,2 (216/227)
Klinik	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%88,2 (90/102)
Klinik	Yüksek	8,0E+03 ila 9,10E+06	%93,1 (108/116)
Klinik	Genel	-	%93,0 (414/445)
Eklenmiş	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%100,0 (23/23)
Eklenmiş	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%100,0 (13/13)
Eklenmiş	Yüksek	8,0E+03 ila 9,10E+06	%100,0 (62/62)
Eklenmiş	Genel	-	%100,0 (98/98)

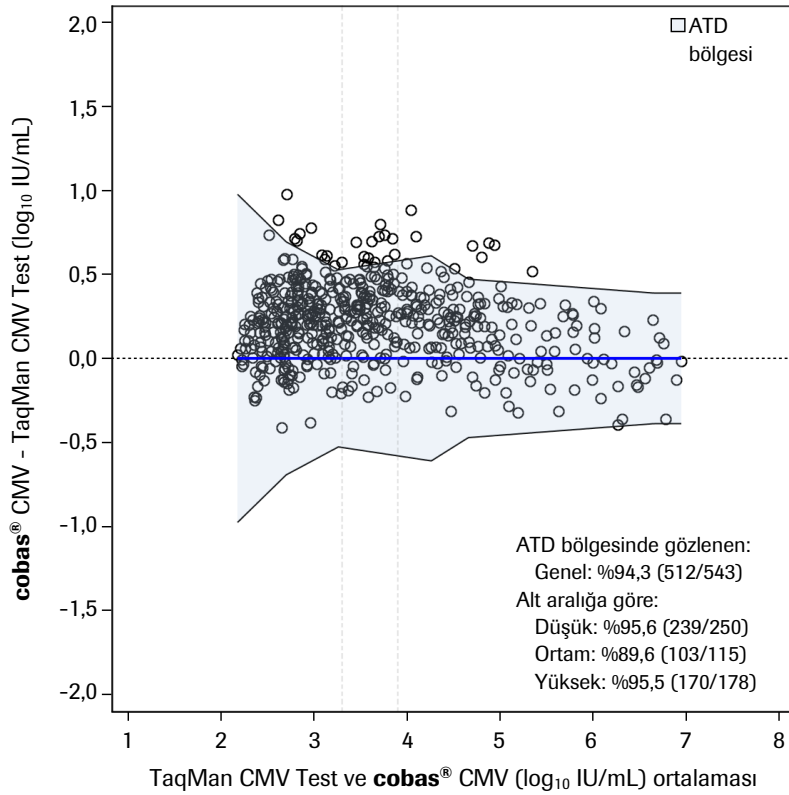
Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her biri 1,37E+02 IU/mL ila 9,1E+06 IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneler yer almaktadır. Eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre viral yük aralıklarına kategorize edilmiştir. ATD bölgesi = izin verilen toplam fark bölgesi.

^a $\log_{10}$ IU/mL'de 1,37E+02 ila < 2,0E+03, 2,0E+03 ila < 8,0E+03 ve 8,0E+03 ila 9,1E+06 için eşdeğer tıbbi olarak anlamlı aralıklar (IU/mL) sırasıyla 2,137 ila < 3,301, 3,301 ila < 3,903 ve 3,903 ila 6,959'dur.

N = uygun aralık içinde toplam eşleştirilmiş numunelerin sayısı.

n = uygun aralık içinde ATD bölgesine dahil edilen eşleştirilmiş numunelerin sayısı.

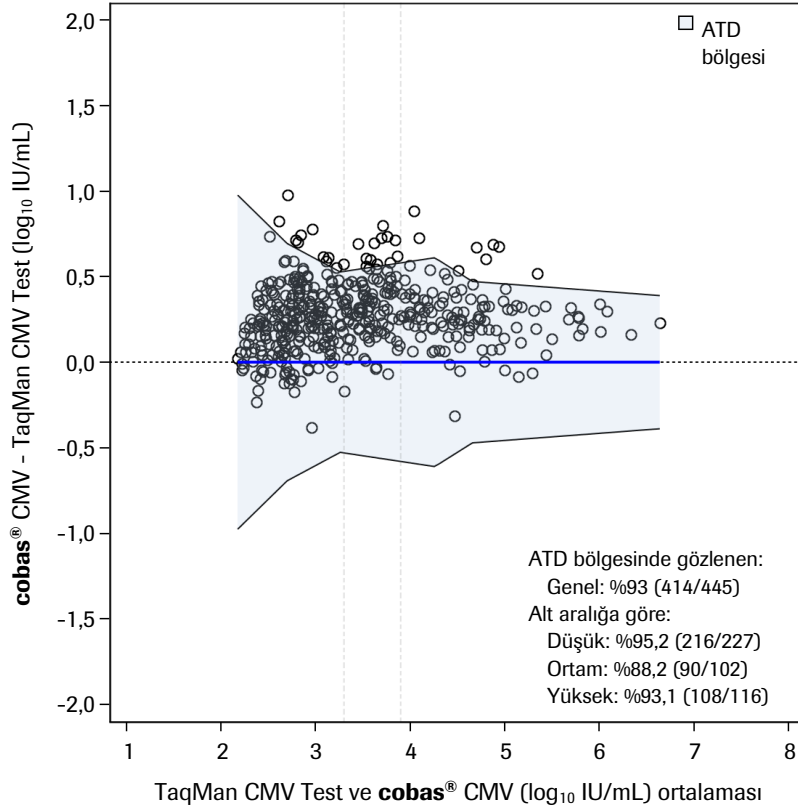
Şekil 9 SOT popülasyonunda bireysel viral yük farklılıklarının ortalamalarına ($\log_{10}$ IU/mL) karşı izin verilebilir toplam fark (ATD) grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Testi; klinik ve eklenmiş numuneler)



ATD = izin verilen toplam fark.

Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Şekil, yalnızca her biri $1,37E+02$ IU/mL ile $9,1E+06$ IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneleri içermektedir. Eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre viral yük aralıklarına kategorize edilmiştir.

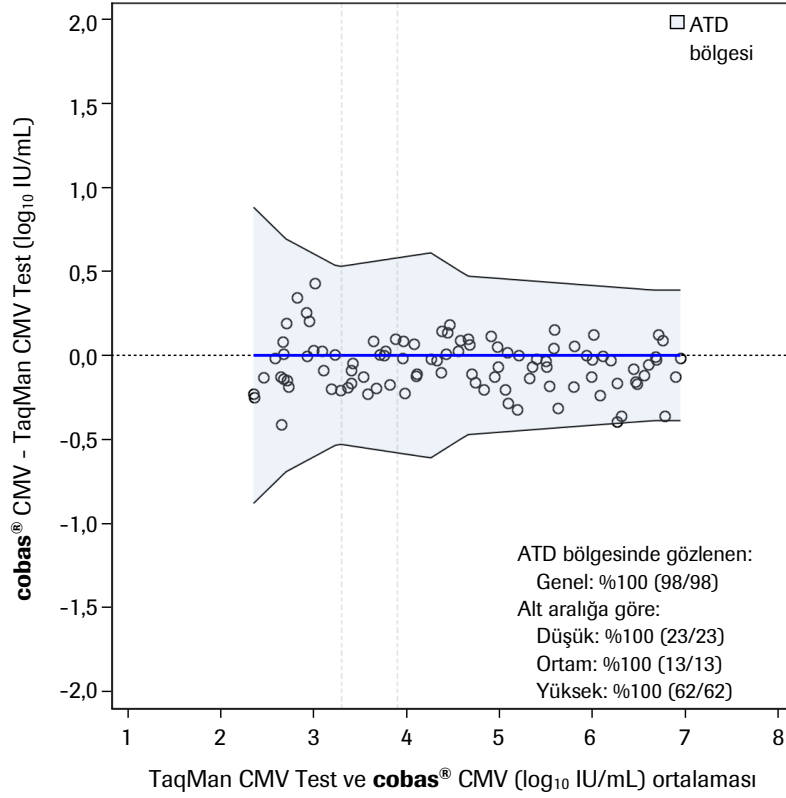
Şekil 10 SOT popülasyonunda bireysel viral yük farklılıklarının ortalamalarına ($\log_{10}$ IU/mL) karşı izin verilebilir toplam fark (ATD) grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Testi; klinik numuneler)



ATD = izin verilen toplam fark.

Not: Dokuz hastadan alınan yirmi altı numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Şekil, yalnızca her biri $1,37E+02$ IU/mL ile $9,1E+06$ IU/mL aralığında, yani her iki testin örtüşen doğrusal aralığında olan eşleştirilmiş sonuçlara sahip eşleştirilmiş numuneleri içermektedir. Eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre viral yük aralıklarına kategorize edilmiştir.

Şekil 11 SOT popülasyonunda bireysel viral yük farklılıklarının ortalamalarına ($\log_{10}$ IU/mL) karşı izin verilebilir toplam fark (ATD) grafiği (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Testi; eklenmiş numuneler)



ATD = izin verilen toplam fark.

Negatif numunelerle uyum

Her testte otuz CMV IgG negatif numune test edilmiştir ve sonuçlar Tablo 37 içinde gösterilmiştir.

Tablo 37 CMV IgG-negatif numunelerin sonuçları (cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test)

cobas® CMV (IU/mL)	TaqMan® CMV Test (IU/mL) Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test (IU/mL) < 1,37E+02	TaqMan® CMV Test (IU/mL) ≥ 1,37E+02	TaqMan® CMV Test (IU/mL) Toplam
Hedef Saptanmadı	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Toplam	30	0	0	30

Not: Alt ölçme sınırı (LLOQ) TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir.

CMV = sitomegalovirüs; IgG = immünoglobulin G.

Klinik performans değerlendirmesi: hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) popülasyonu

Çalışma, hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) popülasyonunda cobas® CMV ile COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Testi arasındaki uyumu değerlendirecek şekilde tasarlanmıştır. CMV profilaksisi²¹ için brinsidofovirin Faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü doz aralığı çok merkezli klinik araştırmasındaki artık numuneler test edilmiştir.

Test edilen tüm değerlendirilebilir numuneler toplam 258 hastadan zaman içinde toplanmıştır. Test hedef bölgeleri, iki test arasında $> 0,5 \log_{10}$ IU/mL ofset olan numunelerin yanı sıra ölçüm ofseti olmayan temsili bir numune seti için sekanslanmıştır. Ortalama ofseti $> 0,9 \log_{10}$ IU/mL ile ilişkili sekanslar “etkili” olarak tanımlanmıştır. Yalnızca COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test için hedefleri etkileyen etkili sekanslar tanımlanmıştır.

Tablo 38 aşağıda, 258 hastanın demografik ve başlangıç klinik özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 38 HSCT hastalarının demografik ve başlangıç klinik özellikleri

Özellik	Gruplar	İstatistikler
Toplam hasta sayısı	Toplam, N	258
Yaş (yıl)	Ortalama $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Yaş (yıl)	Medyan	51
Yaş (yıl)	Aralık	21–71
Cinsiyet, n (%)	Erkek	144 (%55,8)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	114 (%44,2)
Etnik köken, n (%)	Hispanik/Latin	24 (%9,3)
Etnik köken, n (%)	Hispanik olmayan/Latin olmayan	230 (%89,1)
Etnik köken, n (%)	Bilinmiyor	4 (%1,6)
İrk, n (%)	Asyalı	15 (%5,8)
İrk, n (%)	Siyahi/Afrika kökenli amerikalı	10 (%3,9)
İrk, n (%)	Beyaz	228 (%88,4)
İrk, n (%)	Diğer	5 (%1,9)
Çalışma kolu, n (%)	Anti-CMV profilaksi rejimi	164 (%63,6)
Çalışma kolu, n (%)	Plasebo	61 (%23,6)
Çalışma kolu, n (%)	Tarama başarısızlığı	33 (%12,8)

Not: Bilgileri olmayan veya raporlanmayan bir hasta, ilgili özellik için “Bilinmiyor” olarak kategorize edilmiştir. Aşağıdaki kohortlar çalışma kolu için anti-CMV profilaksisi rejimi kategorisine dahil edilmiştir: CMX001 tedavi kohortu 1, CMX001 tedavi kohortu 2, CMX001 tedavi kohortu 3 ve CMX001 tedavi kohortu 4.

CMV = sitomegalovirüs; SD = standart sapma.

HSCT popülasyonunda klinik uyum

Viral yük eşiklerine göre başlangıçta uyum

Tablo 39 cobas® CMV ile TaqMan® CMV Testi arasındaki uyumu, anti-CMV tedavisine başlayan hastalar için Başlangıçta Hedef Saptanmadı eşiği kullanarak gösterir.

Tablo 39 HSCT popülasyonunda hedef saptanmadı eşiği kullanılarak cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test Saptandı	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
Hedef Saptanmadı	11	0	11	%100,0 (%71,5, %100,0)
Saptandı	8*	48	56	%85,7 (%73,8, %93,6)
Toplam	19	48	67	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%57,9 (%33,5, %79,7)	%100,0 (%92,6, %100,0)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%88,1 (%77,8, %94,7)	-	-	-
p değeri ^a	0,0078	-	-	-

Not: Yalnızca anti-CMV tedavisini başlatan gönüllüler için başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

* 8 uyumsuz numuneden 1'i etkili sekans uyumsuzluğu olan hastalardan alınmıştır.

^a McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

GA = güven aralığı.

Tablo 40 cobas® CMV ile TaqMan® CMV Testi arasındaki uyumu, anti-CMV tedavisine başlayan hastalar için 1,37E+02 IU/mL eşiği kullanarak gösterir.

Tablo 40 HSCT popülasyonunda 1,37E+02 IU/mL eşiği kullanılarak cobas® CMV ile TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/mL (≥ 2,137 log ₁₀ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
< 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)
Toplam	37	30	67	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%97,3 (%85,8, %99,9)	%96,7 (%82,8, %99,9)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%97,0 (%89,6, %99,6)	-	-	-
p değeri ^a	1,0000	-	-	-

Not: Yalnızca anti-CMV tedavisini başlatan gönüllüler için başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

“Hedef Saptanmadı” veya 1,37E+02 IU/mL'nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 1,37E+02 IU/mL (< 2,137 log₁₀ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

2 uyumsuz numuneden 0'i etkili sekans uyumsuzluğu olan hastalardan alınmıştır.

^a McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

GA = güven aralığı.

Tablo 41 **cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Testi arasındaki uyumu, anti-CMV tedavisine başlayan hastalar için 5,0E+02 IU/mL eşiği kullanarak gösterir.

Tablo 41 HSCT popülasyonunda 5,0E+02 IU/mL eşiği kullanılarak **cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 5,0E+02 IU/mL ($< 2,699 \log_{10}$ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 5,0E+02 IU/mL ($\geq 2,699 \log_{10}$ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
< 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 ($\geq 2,699 \log_{10}$ IU/mL)	0	23	23	%100,0 (%85,2, %100,0)
Toplam	43	24	67	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%100,0 (%91,8, %100,0)	%95,8 (%78,9, %99,9)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%98,5 (%92,0, %100,0)	-	-	-
p değeri ^a	1,0000	-	-	-

Not: Yalnızca anti-CMV tedavisini başlatan gönüllüler için başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

“Hedef Saptanmadı” veya 5,0E+02 IU/mL’nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 5,0E+02 IU/mL ($< 2,699 \log_{10}$ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

1 uyumsuz numuneden 0’i etkili sekans uyumsuzluğu olan hastalardan alınmıştır.

^a McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 kopya/mL.

GA = güven aralığı.

Tablo 42 **cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Testi arasındaki uyumu, anti-CMV tedavisine başlayan hastalar için 1,8E+03 IU/mL eşiği kullanarak gösterir.

Tablo 42 HSCT popülasyonunda 1,8E+03 IU/mL eşiği kullanılarak **cobas®** ile TaqMan® CMV Test sonuçlarının uyum analizi

Başlangıçta cobas® CMV	TaqMan® CMV Test < 1,8E+03 IU/mL ($< 3,255 \log_{10}$ IU/mL)	TaqMan® CMV Test ≥ 1,8E+03 IU/mL ($\geq 3,255 \log_{10}$ IU/mL)	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
< 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 ($\geq 3,255 \log_{10}$ IU/mL)	2	17	19	%89,5 (%66,9, %98,7)
Toplam	50	17	67	-
Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%96,0 (%86,3, %99,5)	%100,0 (%80,5, %100,0)	-	-
Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%97,0 (%89,6, %99,6)	-	-	-
p değeri ^a	0,5000	-	-	-

Not: Yalnızca anti-CMV tedavisini başlatan gönüllüler için başlangıçta klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşleştirilmiş numuneler bu tabloya dahil edilmiştir.

“Hedef Saptanmadı” veya 1,8E+03 IU/mL’nin altında tespit edilebilir viral yük sonucu olan numune “< 1,8E+03 IU/mL ($< 3,255 \log_{10}$ IU/mL)” olarak kategorize edilir.

2 uyumsuz numuneden 0’i etkili sekans uyumsuzluğu olan hastalardan alınmıştır.

^a McNemar Testi kullanılarak hesaplanır.

1,0E+00 IU/mL = 1,1 kopya/mL; 1,8E+03 IU/mL = 2000 kopya/mL.

GA = güven aralığı.

CMV atağı analizinin çözümlemesi

Tablo 43 aşağıda, anti-CMV tedavisine başlayan viremik hastalar için zaman noktasına göre CMV atağı çözümlemesinin uyum analizlerini göstermektedir.

Tablo 43 Anti-CMV tedavisine başlayan viremik HSCT hastaları için zaman noktasına göre CMV atağı çözümlemesinin uyum analizi

Zaman noktası	cobas® CMV	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümlemesi ^a	TaqMan® CMV Test CMV atağının çözümlemesi yok	Toplam	Satır uyumu (%95 kesin GA)
14. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	0	0	0	NC
14. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	0	14	14	%100,0 (%76,8, %100,0)
14. gün	Toplam	0	14	14	-
14. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	NC	%100,0 (%76,8, %100,0)	-	-
14. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%100,0 (%76,8, %100,0)	-	-	-
21. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	1	0	1	%100,0 (%2,5, %100,0)
21. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	0	12	12	%100,0 (%73,5, %100,0)
21. gün	Toplam	1	12	13	-
21. gün	Sütun uyumu (%95 kesin GA)	%100,0 (%2,5, %100,0)	%100,0 (%73,5, %100,0)	-	-
21. gün	Genel uyum yüzdesi (%95 kesin GA)	%100,0 (%75,3, %100,0)	-	-	-
28. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	2	0	2	%100,0 (%15,8, %100,0)
28. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	0	7	7	%100,0 (%59,0, %100,0)
28. gün	Toplam	2	7	9	-
28. gün	Sütun uyumu	%100,0 (%15,8, %100,0)	%100,0 (%59,0, %100,0)	-	-
28. gün	Genel uyum yüzdesi	%100,0 (%66,4, %100,0)	-	-	-
49. gün	CMV atağının çözümülemesi ^a	3	0	3	%100,0 (%29,2, %100,0)
49. gün	CMV atağının çözümülemesi yok	0	1	1	%100,0 (%2,5, %100,0)
49. gün	Toplam	3	1	4	-
49. gün	Sütun uyumu	%100,0 (%29,2, %100,0)	%100,0 (%2,5, %100,0)	-	-
49. gün	Genel uyum yüzdesi	%100,0 (%39,8, %100,0)	-	-	-

Not: Bu tabloya yalnızca anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonraki 14., 21., 28. veya 49. günlerde klinik uyum analizi için değerlendirilebilir eşleştirilmiş sonuçları olan ve ilgili her bir test için çözümleme durumu mevcut olan hastalar dahil edilmiştir. İki hastada 28. günde her iki testte de CMV atağının çözümülemesi görülmüş ve çözümleme durumları 49. güne taşınmıştır. Bu analize dahil edilen hastaların hiçbirinde etkili sekans uyumsuzluğu görülmemiştir.

^a CMV atağının çözümülemesi, TaqMan® CMV Testinin LLoQ değerinin (137 IU/mL) altında test edilen 2 ardışık numune (tercihen bir hafta arayla alınan numune) ile tanımlanmıştır; bu, mevcut kılavuzlarda önerilenle tutarlıdır; yani, akut CMV ataklarının tedavisi için viral yük son noktası olarak 2 ardışık “negatif” numune önerilmiştir.

CMV = sitomegalovirüs. NC = hesaplanamaz.

09198997001-02TR

Tablo 44 aşağıda, 14. gün, 21. gün, 28. gün ve 49. günde viremik hastalar için cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki CMV atağı çözümülesinin uyum analizinden elde edilen genel uyum yüzdelarını göstermektedir. OPA, ilgilenilen tüm zaman noktaları için %100 olarak tahmin edilmiştir. Dolayısıyla, OPA için kabul kriteri karşılanmıştır.

Tablo 44 Anti-CMV tedavisi başlanan viremik HSCT hastaları için CMV atağı çözümülesinin uyum analizinden elde edilen genel uyum yüzdesi

Zaman noktası	Genel uyum yüzdesi Çözümlemedi	Genel uyum yüzdesi Çözümlemedi	Genel uyum yüzdesi	%95 kesin GA Genel uyum yüzdesi
14. gün	%100,0 (14/14)	NC	%100,0 (14/14)	(%76,8, %100,0)
21. gün	%100,0 (12/12)	%100,0 (1/1)	%100,0 (13/13)	(%75,3, %100,0)
28. gün	%100,0 (7/7)	%100,0 (2/2)	%100,0 (9/9)	(%66,4, %100,0)
49. gün	%100,0 (1/1)	%100,0 (3/3)	%100,0 (4/4)	(%39,8, %100,0)

Not: İki hastada 28. günde her iki testte de CMV atağının çözümülesi görülmüş ve çözümüleme durumları 49. güne taşınmıştır. Bu analize dahil edilen hastaların hiçbirinde etkili sekans uyumsuzluğu görülmemiştir. CMV atağının çözümülesi, TaqMan® CMV Testinin LLoQ değerin (1,37E+02 IU/mL) altında test edilen 2 ardışık numune (tercihen bir hafta arayla alınan numune) ile tanımlanmıştır; bu, mevcut kılavuzlarda önerilenle tutarlıdır; yani, akut CMV ataklarının tedavisi için viral yük son noktası olarak 2 ardışık “negatif” numune önerilmiştir.

CMV = sitomegalovirüs; LLoQ = alt ölçme sınırı; NC = hesaplanamaz.

Viral yük seviyelerinde genel uyum

Tablo 45 aşağıda, klinik uyum çalışmasındaki 1367 eşleştirilmiş numunenin tamamı için cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinin viral yük sonuçlarının genel uyumunu göstermektedir.

Tablo 45 HSCT popülasyonunda cobas® CMV ve TaqMan® CMV viral yük sonuçları arasındaki genel uyum

Tüm eşleştirilmiş numuneler cobas® CMV (log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,137 ila < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,699 ila < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 3,255 ila < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Toplam
Hedef Saptanmadı	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 ila < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 ila < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 ila 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Toplam	1073	175	50	30	27	12	1367

Not: Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numunelerin tamamı bu tabloya dahil edilmiştir. Alt ölçme sınırı (LLoQ) cobas® CMV için 3,45E+01 IU/mL ve TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir. Sonuçlar, ilgili her bir testin IU/mL sonucuna göre beş viral yük aralığından birine kategorize edilmiştir.

Etkili sekans uyumsuzluğu olan üç hastadan alınan yedi numune bu tabloya dahil edilmiştir.

* Numune, etkili sekans uyumsuzluğu olan bir hastadan alınmıştır.

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

Tablo 46 aşağıda, farklı eşikler (Hedef Saptanmadı, 137 IU/mL, 500 IU/mL ve 1800 IU/mL) kullanılarak HSCT hastalarından alınan tüm eşleştirilmiş numuneler için viral yük sonuçlarının uyum özetini göstermektedir.

Tablo 46 Farklı eşikler kullanan HSCT hastaları için viral yük sonuçlarının uyum özeti (tüm eşleştirilmiş numuneler)

Eşik	Uyum yüzdesi < Eşik %95 kesin GA (n/N)	Uyum yüzdesi ≥ Eşik %95 kesin GA (n/N)	Genel uyum yüzdesi %95 kesin GA (n/N)
Hedef Saptanmadı	%85,6 (%83,3, %87,6) (918/1073)	%91,5 (%87,7, %94,4) (269/294)	%86,8 (%84,9, %88,6) (1187/1367)
1,37E+02 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)

Not: Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numunelerin tamamı bu tabloya dahil edilmiştir. **cobas®** CMV testinin LoD değeri 3,45E+01 IU/mL'dir. TaqMan® CMV testinin LoD değeri 1,37E+02 IU/mL'dir.

%95 güven aralıkları (GA), tüm numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak kesin yöntemle hesaplanmıştır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL; LoD = saptama limiti.

Tablo 47 aşağıda, anti-CMV tedavisine başlanan hastalardan alınan ve anti-CMV tedavisine başlandıktan sonra protokolda tanımlanan ilgili zaman noktalarında alınan numuneler için **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Testinin viral yük sonuçlarının genel uyumunu göstermektedir.

Tablo 47 HSCT popülasyonunda anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra ilgili zaman noktalarındaki numunelerden elde edilen **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV viralleri arasındaki genel uyum

Tüm zaman noktaları cobas® CMV (log ₁₀ IU/mL)	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) < 2,137	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,137 ila < 2,699	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 2,699 ila < 3,255	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) 3,255 ila < 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) ≥ 3,899	TaqMan® CMV Test (log ₁₀ IU/mL) Toplam
Hedef Saptanmadı	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 ila < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 ila < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 ila 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Toplam	28	9	2	4	1	1	45

Not: Bu tabloya yalnızca zaman noktalarında (14. gün, 21. gün, 28. gün veya 49. gün) klinik uyum analizi için değerlendirilebilen eşleştirilmiş numuneler dahil edilmiştir. Alt ölçme sınırı (LLOq) **cobas®** CMV için 3,45E+01 IU/mL ve TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir. Sonuçlar, ilgili her bir testin IU/mL sonucuna göre beş viral yük aralığından birine kategorize edilmiştir.

* Numune, etkili sekans uyumsuzluğu olan bir hastadan alınmıştır.

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

Tablo 48 aşağıda, farklı eşikler (Hedef Saptanmadı, 137 IU/mL, 500 IU/mL ve 1800 IU/mL) kullanılarak HSCT hastalarından anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra ilgili zaman noktalarında eşleştirilmiş numuneler için viral yük sonuçlarının uyum özetini göstermektedir.

Tablo 48 Farklı eşik değerleri kullanan HSCT hastaları için viral yük sonuçlarının uyum özeti (anti-CMV tedavisinin başlatılmasından sonra ilgili zaman noktalarındaki numuneler)

Eşik	Uyum yüzdesi < Eşik %95 kesin GA (n/N)	Uyum yüzdesi ≥ Eşik %95 kesin GA (n/N)	Genel uyum yüzdesi %95 kesin GA (n/N)
Hedef Saptanmadı	%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)

Not: Klinik uyum analizi için değerlendirilebilir olan eşlenmiş numunelerin tamamı bu tabloya dahil edilmiştir. cobas® CMV testinin LoD değeri 3,45E+01 IU/mL'dir. TaqMan® CMV testinin LoD değeri 1,37E+02 IU/mL'dir.

%95 güven aralıkları (GA), tüm numuneler arasında bağımsızlık olduğu varsayılarak kesin yöntemle hesaplanmıştır.

1 IU/mL = 1,1 kopya/mL; LoD = saptama limiti.

Hematopoietik kök hücre nakli popülasyonunda yöntem karşılaştırması

Hematopoietik kök hücre nakli popülasyonu için **cobas®** CMV'nin performansını FDA onaylı başka bir CMV viral yük testi olan TaqMan® CMV Testi ile karşılaştırarak değerlendirmek için bir yöntem karşılaştırma çalışması yürütülmüştür. Çalışmada, yukarıda belirtilen evre 2 CMV profilaksisi çalışmasından 107 CMV pozitif numune dahil olmak üzere 204 eşleştirilmiş numune kullanılmış ve HSCT alıcılarından alınan negatif plazmanın kültürlenmiş CMV virüsü (Merlin suşu) eklenerek elde edilen 97 eklenmiş numune ile desteklenmiştir.

Tablo 49 numune tahminlerine göre **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Testinin viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının Deming regresyonunun parametre tahminlerini göstermektedir.

Tablo 49 Numune tipine göre HSCT popülasyonunda **cobas®** CMV ile TaqMan® CMV Test arasındaki viral yükler ($\log_{10}$ IU/mL) arasındaki Deming regresyonunun parametre tahminleri

Numune tipi	Eşleştirilmiş numunelerin sayısı	Parametre	Parametre tahmini	Standart hata	%95 GA ^a %95 bootstrap GA ^b	r
Klinik ve eklenmiş	204	Kesim noktası	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Klinik ve eklenmiş	204	Eğim	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Klinik	107	Kesim noktası	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Klinik	107	Eğim	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Eklenmiş	97	Kesim noktası	-0,097 Yok	0,063	(-0,223, 0,028) Yok	0,99
Eklenmiş	97	Eğim	1,025 Yok	0,012	(1,000, 1,049) Yok	0,99

Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her iki testin ortak doğrusal aralığı olan 1,37E+02 ila 9,1E+06 IU/mL aralığında sonuç veren eşleştirilmiş klinik ve eklenmiş numuneler yer almaktadır.

^a Tüm numuneler arasındaki varsayılan bağımsızlık.

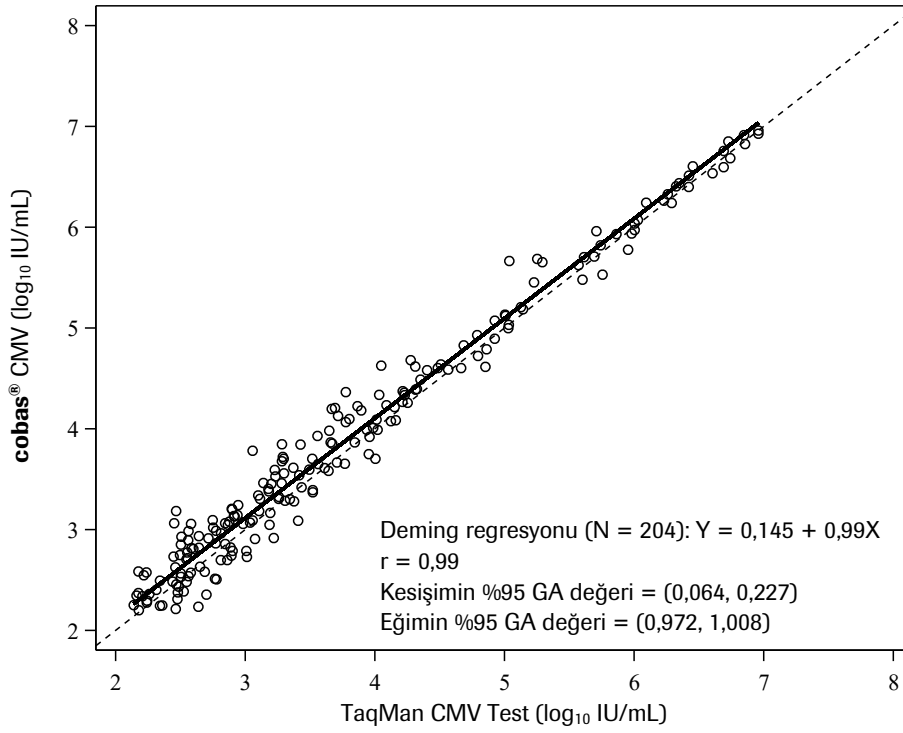
^b Aynı hastadan alınan numuneler arasında 500 iterasyonlu bootstrap yöntemi ile düzeltilmiş korelasyon.

* Parametre tahminlerinin Bootstrap dağılımının 50. yüzdeliğini belirtir.

GA = güven aralığı; **cobas®** CMV = **cobas®** 6800/8800 Sistemlerinde kullanıma yönelik **cobas®** CMV; r = korelasyon katsayısı.

Şekil 12 aşağıda, cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinin birleştirilmiş klinik ve eklenmiş numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının Deming regresyonu grafiğini göstermektedir.

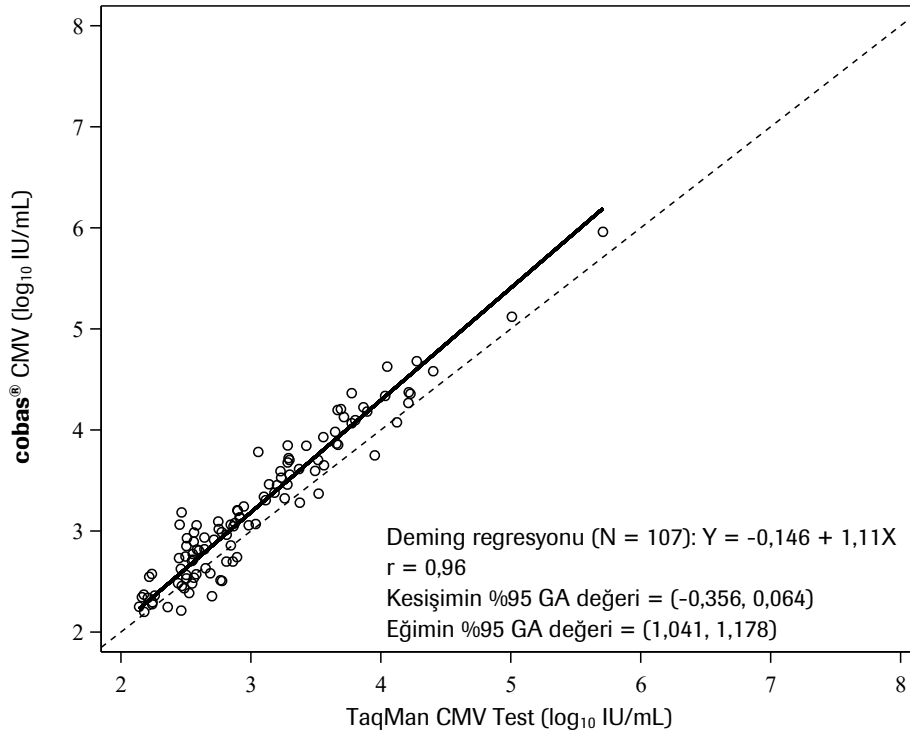
Şekil 12 HSCT popülasyonunda (klinik ve eklenmiş numuneler) viral yüklerin Deming doğrusal regresyon grafiği ($\log_{10}$ IU/mL)



Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.
 GA = güven aralığı; r = korelasyon katsayısı.

Şekil 13 aşağıda, cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinin klinik numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının Deming regresyonu grafiğini göstermektedir.

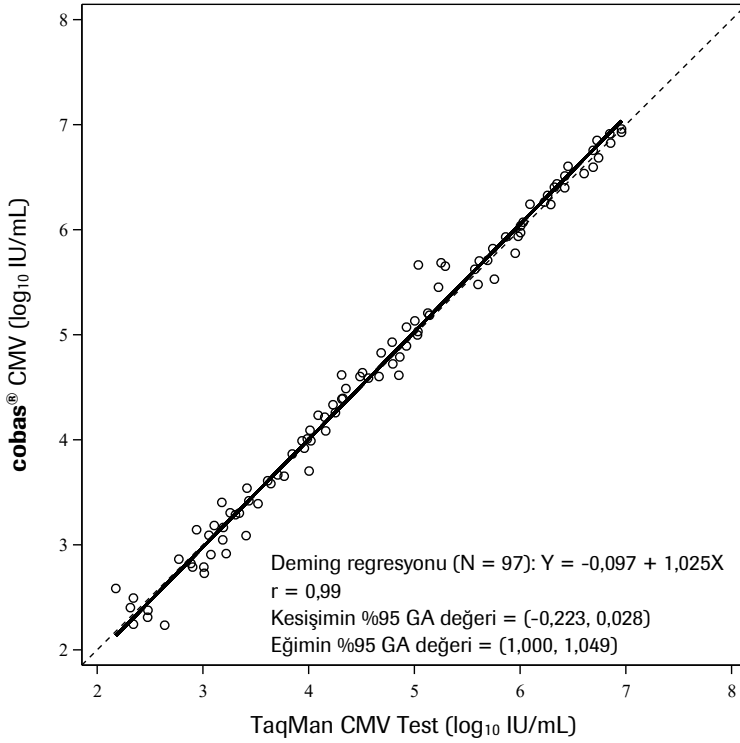
Şekil 13 HSCT popülasyonunda (klinik numuneler) viral yüklerin Deming doğrusal regresyon grafiği ($\log_{10}$ IU/mL)



Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.
 GA = güven aralığı; r = korelasyon katsayısı.

Şekil 14 aşağıda, **cobas®** CMV ve TaqMan® CMV Testinin eklenmiş numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının Deming regresyonu grafiğini göstermektedir.

Şekil 14 HSCT popülasyonunda (eklenmiş numuneler) viral yüklerin Deming doğrusal regresyon grafiği ($\log_{10}$ IU/mL)



GA = güven aralığı; r = korelasyon katsayısı.

Seçili viral seviyelerde yanlışlık

Tablo 50 aşağıda, 2,14 log₁₀ IU/mL ila 7,00 log₁₀ IU/mL arasında seçilen beş viral yük seviyesinde cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki yanlışlığı, ilgili dönüştürülmemiş eşdeğerlerle birlikte göstermektedir.

Tablo 50 HSCT popülasyonunda (klinik ve eklenmiş numuneler) seçili beş viral yük seviyesinde cobas® CMV işle TaqMan® CMV Test (log₁₀ IU/mL) arasındaki yanlışlık

Numune tipi	Viral yük seviyesi (TaqMan® CMV Testine göre)	cobas® CMV ile the TaqMan® CMV Testi arasındaki sistematik fark
Klinik ve eklenmiş	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,124 log ₁₀ IU/mL (4,51E+01 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,118 log ₁₀ IU/mL (1,56E+02 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,112 log ₁₀ IU/mL (5,32E+02 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,105 log ₁₀ IU/mL (2,74E+03 IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,075 log ₁₀ IU/mL (1,89E+06 IU/mL)
Klinik	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	0,089 log ₁₀ IU/mL (3,12E+01 IU/mL)
Klinik	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	0,151 log ₁₀ IU/mL (2,08E+02 IU/mL)
Klinik	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	0,212 log ₁₀ IU/mL (1,13E+03 IU/mL)
Klinik	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,294 log ₁₀ IU/mL (9,68E+03 IU/mL)
Klinik	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,624 log ₁₀ IU/mL (3,21E+07 IU/mL)
Eklenmiş	2,137 log ₁₀ IU/mL (1,37E+02 IU/mL)	-0,044 log ₁₀ IU/mL (-1,31E+01 IU/mL)
Eklenmiş	2,699 log ₁₀ IU/mL (5,00E+02 IU/mL)	-0,030 log ₁₀ IU/mL (-3,29E+01 IU/mL)
Eklenmiş	3,255 log ₁₀ IU/mL (1,80E+03 IU/mL)	-0,016 log ₁₀ IU/mL (-6,36E+01 IU/mL)
Eklenmiş	4,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+04 IU/mL)	0,003 log ₁₀ IU/mL (6,93E+01 IU/mL)
Eklenmiş	7,000 log ₁₀ IU/mL (1,00E+07 IU/mL)	0,078 log ₁₀ IU/mL (1,97E+06 IU/mL)

Ortalama eşleştirilmiş fark

Tablo 51 aşağıda, numune tipine göre eşleştirilmiş viral yük farkının gözlemlenen ortalaması olarak yanlışlık tahminini göstermektedir. Genel sistematik yanlışlık, birleştirilmiş klinik ve eklenmiş numuneler için ortak doğrusal aralık boyunca ortalama 0,107 log₁₀ IU/mL olarak tahmin edilmiştir. Tabloda ayrıca temsili karar aralıklarına göre kategorilendirilmiş yanlışlık tahmini de gösterilmektedir.

Tablo 51 Numune tipine göre HSCT popülasyonunda temsili karar aralıklarında cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testi arasındaki eşleştirilmiş viral yük farkının (IU/mL) ortalaması (log₁₀ IU/mL)

Numune tipi	Temsili karar aralıkları (IU/mL) ^a	N	Eşleştirilmiş fark ortalaması (log ₁₀ IU/mL)	Eşleştirilmiş fark ortalaması için SE (log ₁₀ IU/mL)	%95 GA (log ₁₀ IU/mL)
Klinik ve eklenmiş	1,37E+02 ila < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Klinik ve eklenmiş	2,0E+03 ila < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Klinik ve eklenmiş	2,0E+04 ila < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Klinik ve eklenmiş	1,0E+05 ila 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Klinik ve eklenmiş	Genel	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Klinik	1,37E+02 ila < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Klinik	2,0E+03 ila < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Klinik	2,0E+04 ila < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Klinik	1,0E+05 ila 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Klinik	Genel	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Eklenmiş	1,37E+02 ila < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Eklenmiş	2,0E+03 ila < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Eklenmiş	2,0E+04 ila < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Eklenmiş	1,0E+05 ila 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Eklenmiş	Genel	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her iki testin ortak doğrusal aralığı olan 1,37E+02 ila 9,1E+06 IU/mL aralığında sonuç veren eşleştirilmiş birleştirilmiş klinik ve eklenmiş numuneler yer almaktadır. Eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre tıbbi olarak anlamlı aralıklara kategorize edilmiştir.

GA = güven aralığı; N = eşleştirilmiş numunelerin sayısı; SE = standart hata.

^a Eşdeğer temsili karar aralıkları (IU/mL), 1,37E+02 ila < 2,0E+03 (IU/mL) = 2,137 ila < 3,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+03 ila < 2,0E+04 (IU/mL) = 3,301 ila < 4,301 (log₁₀ IU/mL), 2,0E+04 ila < 1,0E+05 (IU/mL) = 4,301 ila < 5,000 (log₁₀ IU/mL) ve ≥ 1,0E+05 (IU/mL) = ≥ 5,000'tir (log₁₀ IU/mL).

İzin verilen toplam fark

Tablo 52 aşağıda, numune tipine göre izin verilebilir toplam fark bölgesinin düşük, orta ve yüksek aralıklarındaki sonuçların yüzdesini göstermektedir.

Tablo 52 Numune tipine göre HSCT popülasyonunda izin verilebilir toplam fark bölgesi içinde düşük, orta ve yüksek aralıklardaki numunelerin yüzdesi

Numune tipi	Aralık kategorisi	Aralık (IU/mL) ^a	ATD bölgesi içinde numunelerin oranı
Klinik ve eklenmiş	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%98,9 (88/89)
Klinik ve eklenmiş	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%93,9 (31/33)
Klinik ve eklenmiş	Yüksek	8,0E+03 ila 9,1E+06	%98,8 (81/82)
Klinik ve eklenmiş	Genel	-	%98,0 (200/204)
Klinik	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%98,5 (65/66)
Klinik	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%91,3 (21/23)
Klinik	Yüksek	8,0E+03 ila 9,1E+06	%100,0 (18/18)
Klinik	Genel	-	%97,2 (104/107)
Eklenmiş	Düşük	1,37E+02 ila < 2,0E+03	%100,0 (23/23)
Eklenmiş	Orta	2,0E+03 ila < 8,0E+03	%100,0 (10/10)
Eklenmiş	Yüksek	8,0E+03 ila 9,1E+06	%98,4 (63/64)
Eklenmiş	Genel	-	%99,0 (96/97)

Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur. Tabloda yalnızca her iki testin ortak doğrusal aralığı olan 1,37E+02 ila 9,1E+06 IU/mL aralığında sonuç veren eşleştirilmiş numuneler yer almaktadır.

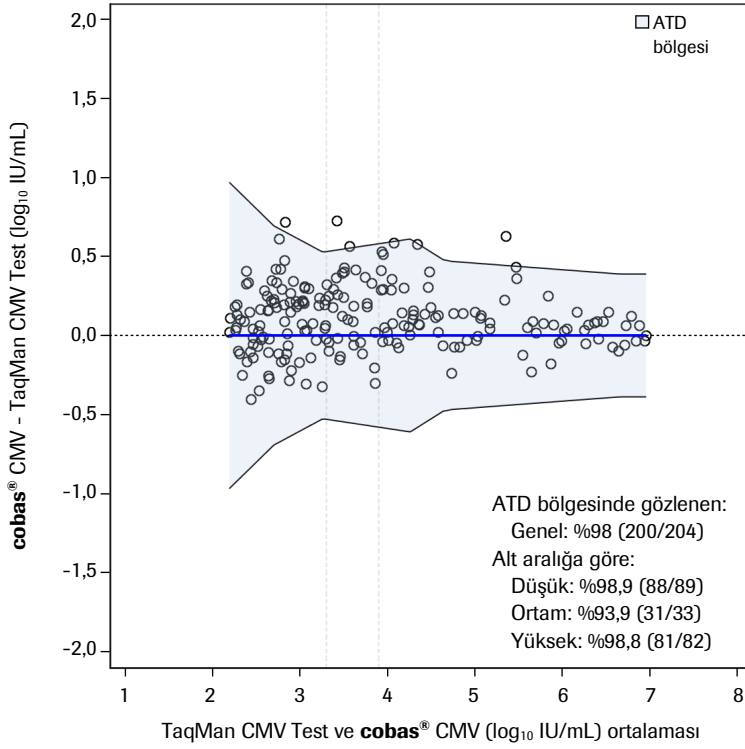
Eşleştirilmiş sonuçlar, TaqMan® CMV Testi sonucuna (IU/mL) göre aralıklara kategorize edilmiştir.

ATD = izin verilen toplam fark.

^a log₁₀ IU/mL'de 1,37E+02 ila < 2,0E+03, 2,0E+03 ila < 8,0E+03 ve 8,0E+03 ila 9,1E+06 için eşdeğer tıbbi olarak anlamlı aralıklar (IU/mL) sırasıyla 2,137 ila < 3,301, 3,301 ila < 3,903 ve 3,903 ila 6,959'dur.

Şekil 15 aşağıda, **cobas**® CMV ve TaqMan® CMV Testinin birleştirilmiş klinik ve eklenmiş numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının izin verilen toplam fark grafiğini göstermektedir.

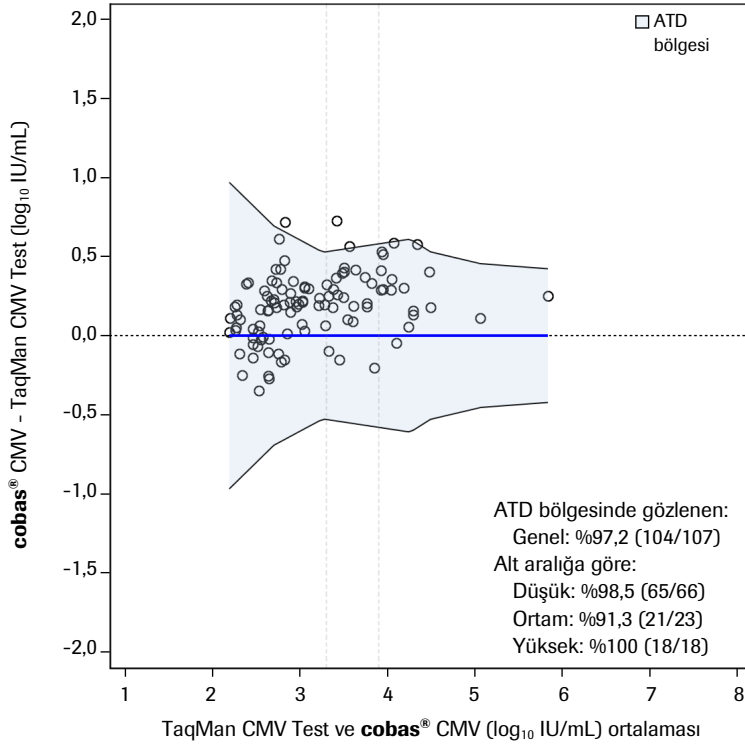
Şekil 15 HSCT popülasyonunda viral yük farkının ($\log_{10}$ IU/mL) izin verilen toplam fark (ATD) grafiği (klinik ve eklenmiş numuneler)



Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.
ATD = izin verilen toplam fark.

Şeki 16 aşağıda, **cobas**® CMV ve TaqMan® CMV Testinin klinik numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının izin verilen toplam fark grafiğini göstermektedir.

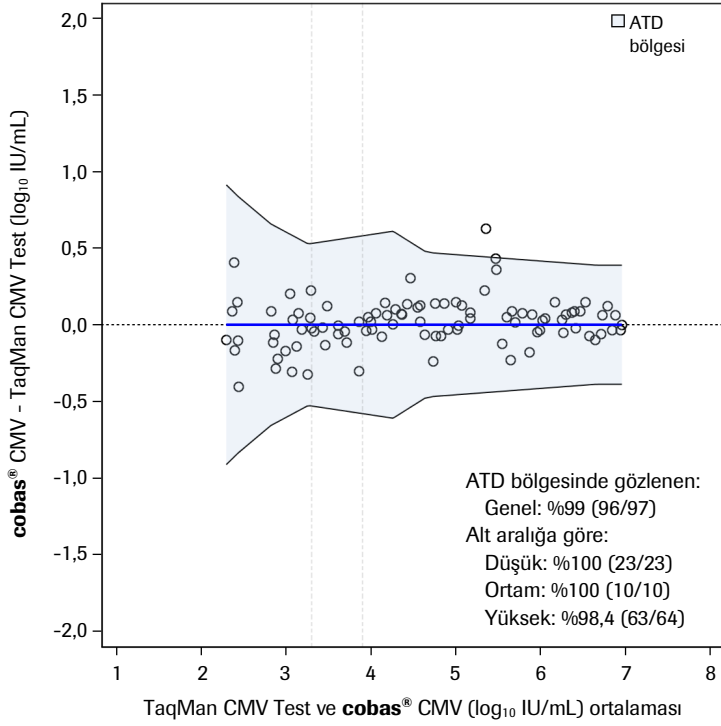
Şeki 16 HSCT popülasyonunda viral yük farkının ($\log_{10}$ IU/mL) izin verilen toplam fark (ATD) grafiği (klinik numuneler)



Not: Üç hastadan alınan yedi numune, etkili sekans uyumsuzluğu nedeniyle yöntem karşılaştırma analizlerinden hariç tutulmuştur.
ATD = izin verilen toplam fark.

Şekil 17 aşağıda, **cobas**® CMV ve TaqMan® CMV Testinin eklenmiş numunelerden elde edilen viral yük ($\log_{10}$ IU/mL) sonuçlarının izin verilen toplam fark grafiğini göstermektedir.

Şekil 17 HSCT popülasyonunda viral yük farkının ($\log_{10}$ IU/mL) izin verilen toplam fark (ATD) grafiği (eklenmiş numuneler)



ATD = izin verilen toplam fark.

Negatif numunelerle uyum

HSCT hastalarından alınan CMV IgG negatif otuz numune, her bir testte test edilmiş ve sonuçları aşağıda Tablo 53 içinde gösterilmiştir.

Tablo 53 cobas® CMV ve TaqMan® CMV Testinde test edilen CMV IgG-negatif numunelerin sonuçları

cobas® CMV	TaqMan® CMV Test Hedef Saptanmadı	TaqMan® CMV Test < 1,37E+02 IU/mL	TaqMan® CMV Test ≥ 1,37E+02 IU/mL	Toplam
Hedef Saptanmadı	30	0	0	30
< 1,37E+02 IU/mL	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 IU/mL	0	0	0	0
Toplam	30	0	0	30

Not: Alt ölçme sınırı cobas® CMV için 34,5 IU/mL ve TaqMan® CMV Test için 1,37E+02 IU/mL'dir.

IgG = immünoglobulin G.

Sonuç

cobas® CMV, EDTA içeren plazmadaki CMV DNA seviyesini FDA onaylı TaqMan® CMV Testi ile iyi bir uyum içinde ölçer. Bu çalışmaların sonuçları, solid organ nakli hastalarında ve hematopoetik kök hücre nakli hastalarında tedavi takibi için kullanıldığında cobas® CMV'nin TaqMan® CMV Testi ile klinik uyumunu göstermektedir.

Sistem eşdeğerliği/sistem karşılaştırması

cobas® 5800, cobas® 6800 ve cobas® 8800 Sistemlerinin sistem eşdeğerliği, performans çalışmaları ile kanıtlanmıştır.

Kullanım Talimatları belgesinde sunulan sonuçlar, tüm sistemler için eşdeğer performansı destekler.

Ek bilgiler

Temel test özellikleri

Numune tipi	EDTA içeren plazma
Gereken minimum numune miktarı	500 µL*
Numune işlemi hacmi	350 µL
Analitik hassasiyet	34,5 IU/mL
Doğrusal aralık	34,5 IU/mL ila 1E+07 IU/mL
Özgüllük	%100
Saptanan genotipler	CMV Glikoprotein B Genotipi 1-4
Saptanan ilaca dirençli CMV numuneleri	Gansiklovir, Valgansiklovir, Sidofovir veya Foskarnete dirençli CMV numuneleri

* **cobas® omni** sekonder tüpler için 0,15 0mL ölü hacim tanımlanmıştır. **cobas®** 5800/6800/8800 Sistemleri ile uyumlu diğer tüpler (Yardım Asistanı ve/veya Kullanıcı Kılavuzun bakın), farklı ölü hacme sahip olabilir ve daha fazla veya daha az minimum hacim gerektirebilir.

Semboller

Aşağıdaki semboller Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılır.

Tablo 54 Roche PCR diagnostik ürünlerinin etiketlenmesinde kullanılan semboller

Age/DOB Yaş veya doğum tarihi	 Hasta yanında test için uygun olmayan cihaz	QS IU/PCR PCR reaksiyonu başına QS IU, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS ulusal birimlerini (IU) kullanın.
 Yardımcı yazılım	 Kendi kendine test için uygun olmayan cihaz	SN Seri numarası
Assigned Range [copies/mL] Atanan aralık (kopya/mL)	 Distribütör (Not: Sembolün altında geçerli ülke/bölge belirtilmiş olabilir)	Site Tesis
Assigned Range [IU/mL] Atanan aralık (IU/mL)	 Tekrar kullanmayın	Procedure Standard Standart prosedür
EC REP Avrupa Topluluğundaki yetkili temsilci	 Kadın	STERILE EO Etilen oksit ile sterilize edilmiştir
BARCODE Barkod Veri Sayfası	 Sadece IVD performans değerlendirmesi için	 Karanlık ortamda muhafaza edin
LOT Seri kodu	GTIN Küresel ticaret ürün numarası	 Sıcaklık sınırı
 Biyolojik riskler	 İthalatçı	 Test tanım dosyası
REF Katalog numarası	IVD <i>In vitro</i> tıbbi tanı cihazı	 Burası yukarı gelecek
 CE uygunluk işareti; bu cihaz, <i>in vitro</i> tıbbi tanı cihazı için geçerli CE işareti gerekliliklerine uygundur	LLR Belirlenen aralığın alt limiti	Procedure UltraSensitive Ultra hassas prosedür
Collect Date Numune alma tarihi	 Erkek	UDI Benzersiz cihaz tanımlayıcı
 Kullanım talimatlarına bakın	 Üretici	ULR Belirlenen aralığın üst limiti
 Σ $<n>$ test için yeterli miktarda içerir	CONTROL - Negatif kontrol	Urine Fill Line İdrar dolum çizgisi
CONTENT Kit içeriği	 Steril değil	Rx Only Yalnızca ABD: Federal yasalar, bu cihazın yalnızca bir hekim tarafından veya hekimin siparişiyle satışına izin verir.
CONTROL Kontrol	 Hasta adı	 Son kullanma tarihi
 Üretim tarihi	 Hasta numarası	
 Hasta yanında test için uygun cihaz	 Buradan soyarak açın	
 Kendi kendine test için uygun cihaz	CONTROL + Pozitif kontrol	
	QS copies / PCR PCR reaksiyonu başına QS kopya, sonuçların hesaplanmasında PCR reaksiyonu başına QS kopyalarını kullanın.	

Teknik destek

Teknik destek için lütfen yerel bağlı şirket ile iletişime geçin:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Üretici ve ithalatçı

Tablo 55 Üretici ve ithalatçı

Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilmiştir



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

ABD'de imal edilir



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Ticari markalar ve patentler

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

Telif hakkı

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanslar

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.

Belge revizyonu

Belge revizyonu bilgileri	
Doc Rev. 3.0 09/2022	Kontrol kitleri için ön sayfaya, Tablo 2 'ye ve Tablo 3 'e ilave P/N eklenmiştir. Bağlantı da dahil olmak üzere Ticari markalar ve patentler bölümü güncellenmiştir. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche Temsilciniz ile iletişime geçin.
Doc Rev. 4.0 05/2023	Kullanım talimatları ve Temel test özellikleri bölümündeki minimum numune hacmi orijinal seviyesine geri getirilmiştir. Yetkili makam beyanı güncellenmiştir. cobas® markası güncellenmiştir. Ufak anlatım değişiklikleri. Herhangi bir sorunuz varsa lütfen Roche Temsilciniz ile iletişime geçin.

Güvenlik ve performans raporunun özeti, aşağıdaki bağlantı adresi kullanılarak bulunabilir:

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