

cobas[®] **CMV**

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

Til *in vitro*-diagnostik brug

cobas[®] **CMV**

P/N: 07001029190

cobas[®] **CMV Control Kit**

P/N: 07001037190

cobas[®] **NHP Negative Control Kit**

P/N: 07002220190

Indholdsfortegnelse

Tilsligtet brug	4
Oversigt og forklaring af testen	4
Reagenser og materialer	7
cobas® CMV-reagenser og -kontroller	7
cobas omni-reagenser til prøveforberedelse	10
Krav til opbevaring og håndtering af reagenser	11
Yderligere nødvendige materialer	12
Påkrævede instrumenter og software	12
Krav til forholdsregler og håndtering.....	13
Advarsler og forholdsregler	13
Håndtering af reagenser	13
God laboratoriepraksis	14
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	14
Prøver.....	14
Brugsanvisning	16
Procedurebemærkninger.....	16
Kørsel af cobas® CMV.....	16
Resultater	17
Kvalitetskontrol og validitet af resultater	17
Fortolkning af resultater	18
Begrænsninger ved procedurerne	18
Evaluering af ikke-klinisk performance	19
Vigtige egenskaber for performance.....	19
Detektionsgrænse (LoD).....	19
Lineært interval.....	20
Præcision – intra-laboratorium	21
Bekræftelse af genotype.....	21
Bekræftelse af lægemiddelresistente CMV-prøver.....	22
Specificitet.....	23
Analytisk specificitet.....	23

Analytisk specificitet – interfererende stoffer	24
Performance sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen	25
Systemfejlfrekvens	26
Krydskontaminering	26
Klinisk performance	27
Klinisk reproducerbarhed	27
Evaluering af klinisk performance: organtransplanteret (SOT) population	28
Klinisk overensstemmelse blandt organtransplanteret (SOT) population.....	29
Overensstemmelse ved baseline.....	29
Opklaringsanalyse pr. dag	32
Overordnet overensstemmelse blandt forskellige virusbelastningsniveauer.....	36
Metodesammenligning blandt den organtransplanterede (SOT) population.....	40
Bias ved valgte virusbelastningsniveauer.....	44
Gennemsnit for parret forskel.....	45
Tilladt forskel i alt (ATD – <i>Allowable Total Difference</i>)	46
Overensstemmelse med negative prøver	49
Evaluering af klinisk performance: population med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter	50
Klinisk overensstemmelse i HSCT-populationen	51
Metodesammenligning blandt populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede patienter.....	59
Konklusion	69
Yderligere oplysninger.....	70
Vigtige testfunktioner	70
Symboler	71
Teknisk support.....	72
Producent	72
Varemærker og patenter	72
Copyright.....	72
Referencer.....	73
Dokumentrevision	75

Tilsigtet brug

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

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

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

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

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

Vores nuværende forståelse af de klinisk relevante tærskler for udvikling af CMV-sygdom kommer fra en række forskellige forsøg, der bruger forskellige teknologier, forsøgspopulationer og slutpunkter.⁸⁻¹⁵ Generelt set er højere virusbelastninger tættere associeret med risikoen for udvikling af CMV-sygdom. Forholdet mellem viræmi og sygdom er sigmoidt, dvs., at risikoen for CMV-sygdom stiger betydeligt, efter at CMV-virusbelastningen når en ”kritisk tærskel”. F.eks. ved brug af en laboratorieudviklet CMV DNA-fuldblodsanalyse til test af levertransplanterede patienter var den kritiske tærskel $\geq 5 \log_{10}$ kopier/ml af CMV DNA.¹³ Hos patienter med HIV/AIDS er CMV DNA-niveauet korreleret med risikoen for CMV-sygdom og overordnet mortalitet.¹⁶⁻¹⁹

De nuværende laboratorieudviklede metoder til CMV DNA-kvantificering er dog begrænset af en mangel på standardiserede resultater, hvilket kan medføre en høj grad af variabilitet mellem laboratorier og mellem analyser.²⁰ Valideringen af reproducerbarheden af CMV DNA-virusbelastningen er kritisk for at sikre konsistens mellem resultaterne ved behandlingen af patienter med CMV-sygdom. De aktuelle retningslinjer, der er baseret på præcisionen af PCR-test, peger på, at ændringerne i målingerne af den serielle virusbelastning skal være mindst 3-fold ($0,5 \log_{10}$) for at repræsentere de biologisk vigtige ændringer. Da variabiliteten er størst ved lave koncentrationer, skal ændringerne i virusbelastningen muligvis være mere end 5-fold ($0,7 \log_{10}$), når titerværdierne er nær analysens lave kvantificeringsgrænse, for at blive anset for at være signifikante.^{11,12}

Selvom den nøjagtige tærskel stadig er til debat pga. variabilitet mellem analyserne, synes konceptet med den kritiske tærskel at være validt og er beskrevet i undersøgelser af den naturlige historik, der viser, at højere virusbelastningsværdier korrelerer med øget risiko for udviklingen af CMV-sygdom.⁸⁻¹⁴ En undersøgelse, der brugte COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR-testen, fastlagde en cutoff-værdi for forudsigelse af sygdom på mellem 2.000 og 5.000 kopier/ml hos CMV-seropositive levertransplanterede patienter.¹⁰

Begrundelse for NAT-test

Laboratoriemetoder til diagnosticering af dissemineret infektion og aktiv visceral sygdom på grund af human cytomegalovirus (CMV) omfatter isolering af virus ved dyrkning af leukocytter fra perifert blod (PBL), biopsihistologi, serologiske metoder, måling af pp65-antigenæmi og detektion af CMV DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR).²¹ Serologi er kun relevant til bestemmelse af, om en patient tidligere har været inficeret med CMV og har risiko for reaktivering. Dyrkningsmetoder har dårlig prædiktiv værdi, kræver mere end 48 timers svartid og har begrænset anvendelse på immunkompromitterede patienter. pp65-antigenæmianalysen er arbejdskrævende og kræver, at blodet behandles inden for 6 timer fra udtagningen på grund af faldet i antigenæmi under opbevaring.²² pp65-analysen er også vanskelig at udføre på neutropene patienter. Direkte detektion af CMV DNA med real-time PCR-metoder tilbyder potentielt et bredt dynamisk område, præcision og høj sensitivitet.

Forklaring af testen

cobas® CMV er en kvantitativ test, der kører på cobas® 6800 System og cobas® 8800 System. cobas® CMV giver mulighed for detektion og kvantificering af CMV DNA i EDTA-plasma fra inficerede patienter. Virusbelastningen kvantificeres mod en ikke-CMV DNA-kvantificeringsstandard (DNA-QS), som tilsættes i hver prøve under prøvebehandlingen. DNA-QS fungerer også som overvågning af hele prøveforberedelsen og PCR-amplifikationsprocessen. Derudover bruger testen tre eksterne kontroller: en høj titer-positiv, en lav titer-positiv og en negativ kontrol.

Principper for proceduren

cobas® CMV er baseret på en fuldt automatiseret prøveforberedelse (ekstrahering af nukleinsyrer og oprensning) efterfulgt af PCR-amplifikation og detektion. cobas® 6800/8800 Systems består af prøveforsyningsmodulet, transfermodulet, processeringsmodulet og analysemodulet. Automatiseret dataadministration udføres ved hjælp af cobas® 6800/8800-softwaren, som tilknytter testresultater til alle test som enten target er ikke påvist, CMV DNA påvist < LLoQ (nedre kvantificeringsgrænse), CMV DNA påvist > ULoQ (øvre kvantificeringsgrænse) eller en værdi i det lineære interval $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaterne kan gennemses direkte på skærmen, eksporteres eller udskrives i en rapport.

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

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyre fra prøven opnås ved brug af target-virus-specifikke forward og reverse primere, som vælges blandt de bedst konserverede områder af CMV DNA-polymerasegenet (UL54). Selektiv amplifikation af DNA-QS opnås ved brug af sekvensspecifikke forward og reverse primere, som vælges for ikke at have nogen homologi med CMV-genomet. Der anvendes et termostabilt DNA-polymerase-enzym til amplifikation. Target- og DNA-QS-sekvenserne amplificeres samtidigt ved hjælp af en universel PCR-amplifikationsprofil med foruddefinerede temperaturtrin og cyklusantal. Master mix-blandingerne indeholder deoxyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for

deoxythymidin trifosfat (dTTP), som indarbejdes i det nyligt syntetiserede DNA (amplikon).²³⁻²⁵ Ethvert kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kørsler elimineres med AmpErase-enzymet, der er inkluderet i PCR-mixet, ved opvarmning under den første termiske cyklus. Nylygt dannet amplikon elimineres dog ikke, da AmpErase-enzymet inaktiveres, når det udsættes for temperaturer over 55 °C.

cobas® CMV master mix indeholder én detektionsprobe, der er specifik for CMV-targetsekvenser, og én specifik for DNA-QS. Proberne er mærket med target-specifikke fluorescerende rapportfarvestoffer, hvilket giver mulighed for samtidig detektion af CMV-target og DNA-QS i to forskellige targetkanaler.^{26,27} Fluorescenssignalet i de intakte prober undertrykkes af quencherfarvestoffet. Under PCR-amplifikationstrinnet medfører hybridiseringen af proben til de specifikke enkeltstrengede DNA-templates en kløvning vha. 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten i DNA-polymerasen, hvilket resulterer i separation af rapport- og quencherfarvestofferne og derved generering af et fluorescenssignal. For hver PCR-cyklus genereres øgede mængder af kløvede prober, og det samlede signal fra rapportfarvestoffet forøges tilsvarende. Der opnås real-time detektion og diskrimination af PCR-produkter ved at måle fluorescensen i de frigivne rapportfarvestoffer for virustargets og DNA-QS.

Reagenser og materialer





cobas® CMV-reagenser og -kontroller

Alle uåbnede reagenser og kontroller skal opbevares som anbefalet i Tabel 1 til Tabel 4.

Tabel 1 cobas® CMV

cobas® CMV		
Opbevares ved 2-8 °C. Kassette med 96 tests (P/N 07001029190)		
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit 96 tests
Proteinaseopløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinase EUH210: Sikkerhedsdatablad kan på anmodning rekvireres. EUH208: Indeholder subtilisin. Kan udløse allergisk reaktion.	13 ml
DNA-kvantificeringsstandard (DNA-QS)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-CMV DNA-konstruktion indeholdende ikke-CMV-primerbinding og et unikt probeområde (ikke-infektøs DNA), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	13 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % methyl-4 hydroxybenzoat	13 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	5,5 ml
CMV Master Mix-reagens 2 (CMV MMX-R2)	Tricinbuffer, kaliumacetat, < 18 % dimethylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % upstream- og downstream-CMV-primere, < 0,01 % kvantificeringsstandard forward og reverse primere, < 0,01 % fluorescensmærkede oligonukleotide prober, der er specifikke for CMV og CMV-kvantificeringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid aptamer, < 0,1 % Z05D DNA-polymerase, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt), < 0,1 % natriumazid	6 ml

Tabel 2 cobas® CMV Control Kit

cobas® CMV Control Kit Opbevares ved 2-8 °C (P/N 07001037190)			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
CMV lav positiv kontrol (CMV L(+))C	< 0,001 % syntetisk (plasmid) CMV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkappe, normalt humant plasma, CMV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P272: Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Blanding af: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).
CMV høj positiv kontrol (CMV H(+))C	< 0,001 % syntetisk (plasmid) CMV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkappe, normalt humant plasma, CMV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P272: Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Blanding af: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).



* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof.

Tabel 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Opbevares ved 2-8 °C

(P/N 07002220190)

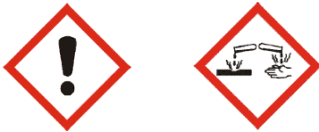
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
Negativ kontrol med normalt humant plasma (NHP-NC)	Normalt humant plasma, CMV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>ADVARSEL</p>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

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof.

cobas omni-reagenser til prøveforberedelse

Tabel 4 cobas omni-reagenser til prøveforberedelse*

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

* Disse reagenser er ikke inkluderet i cobas® CMV-testkittet. Se listen over yderligere påkrævede materialer (Tabel 7).

** Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

*** Biologisk farlig stof.

Krav til opbevaring og håndtering af reagenser

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

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

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

Reagens	Opbevaringstemperatur
cobas® CMV – 96	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

Reagenser, der er indsat på cobas® 6800/8800 Systems, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. cobas® 6800/8800 Systems giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der er vist i Tabel 6, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 6 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af cobas® 6800/8800 Systems.

Tabel 6 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhævet af cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet (samlet tid på systemet uden for køleskab)
cobas® CMV – 96	Dato ikke overskredet	30 dage fra første brug	Maks. 10 kørsler	Maks. 8 timer
cobas® CMV Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant	Ikke relevant	Maks. 8 timer
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant

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

Yderligere nødvendige materialer

Tabel 7 Materialer og forbrugsartikler til brug på **cobas®** 6800/8800 Systems

Materialer	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Pose til fast affald	07435967001
Beholder til fast affald	07094361001

Påkrævede instrumenter og software

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

Tabel 8 Instrumenter

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

Se brugermanualen til **cobas®** 6800/8800 Systems for at få yderligere oplysninger om primære og sekundære prøverør, der er godkendt på instrumenterne.

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

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

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

- Kun til *in vitro*-diagnostik brug.
- **cobas® CMV** er ikke blevet evalueret til brug som en screeningstest for tilstedeværelsen af CMV i blod eller blodprodukter.
- Alle patientprøver skal håndteres som smittefarligt materiale ved brug af gode laboratorieprocedurer som dem, der er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{28, 29} Denne procedure må kun udføres af medarbejdere, der er uddannet i brugen af **cobas® CMV** og **cobas® 6800/8800 Systems** og i håndteringen af smittefarligt materiale.
- Alt materiale, der stammer fra mennesker, skal betragtes som potentielt smittefarligt og skal håndteres med generelle sikkerhedsforanstaltninger. Hvis der spildes materiale, skal det berørte område straks desinficeres med en nyfremstillet 0,5 % opløsning af natriumhypoklorit i destilleret eller deioniseret vand (fortyndet blegemiddel 1:10), eller de relevante procedurer for laboratoriet følges.
- **cobas® CMV Control Kit** og **cobas® NHP Negative Control Kit** indeholder plasma, der stammer fra humant blod. Kildematerialet er blevet testet ved hjælp af PCR-metoder og påviste ingen forekomst af CMV DNA. Ingen kendte testmetoder kan helt udelukke, at produkter, der stammer fra humant blod, kan overføre smitstoffer.
- **Fuldblod eller andre prøver, der er opbevaret i primære rør, må ikke nedfryses.**
- Brug kun medfølgende eller specificerede forbrugsartikler for at sikre testens optimale performance.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- Følg de angivne procedurer og retningslinjer nøje, så testen udføres korrekt. Eventuelle afvigelser fra procedurerne og retningslinjerne kan påvirke den optimale performance af testen.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis krydskontaminering ikke kontrolleres tilstrækkeligt under håndtering og behandling af prøver.

Håndtering af reagenser

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

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

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i de angivne arbejdsområder.
- Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og øjenbeskyttelse ved håndtering af prøver og reagenser. Handskerne skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas**® CMV-kit og **cobas omni**-reagenser for at forhindre kontaminering. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller.
- Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser og efter aftagning af handskerne.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med blegemiddel fortyndet med deioniseret eller destilleret vand til en 0,5 % opløsning af natriumhypoklorit (fortyndet blegemiddel 1:10). Opløsningen skal være nyfremstillet. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.
- Hvis der spildes materiale på **cobas**® 6800/8800-instrumentet, skal vejledningen i brugermanualen til **cobas**® 6800/8800 Systems følges for korrekt rengøring og dekontaminering af instrumentoverfladerne.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

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

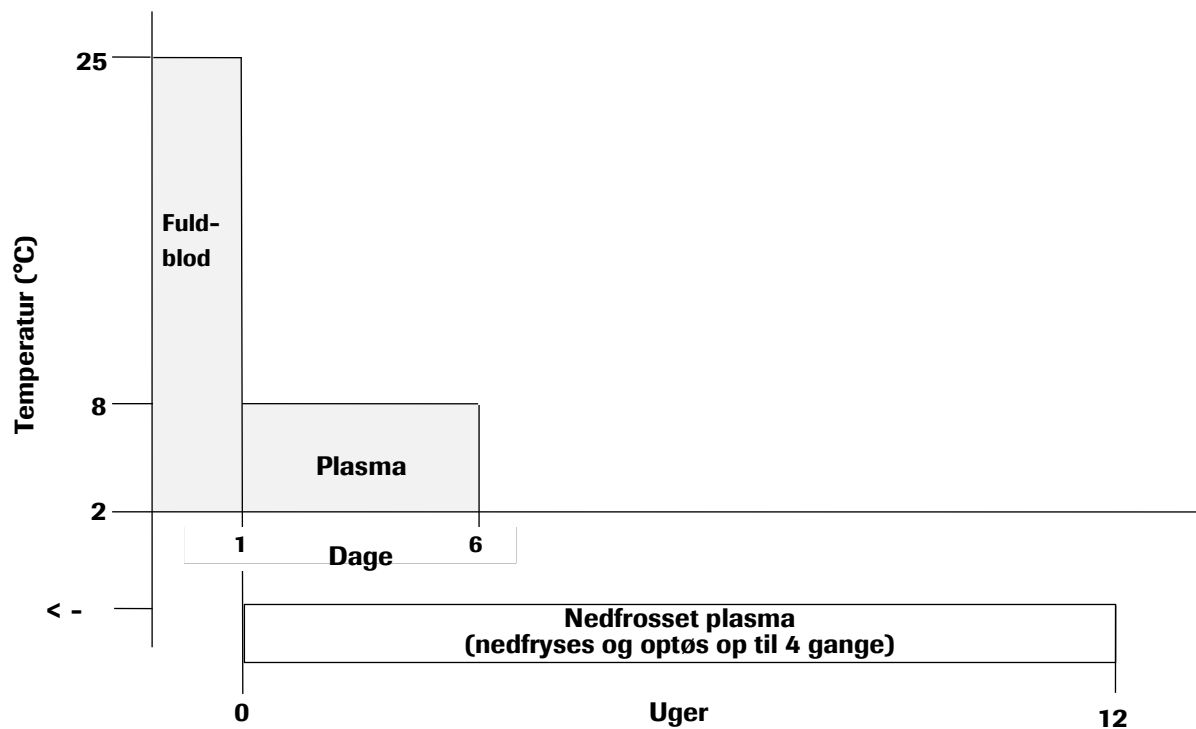
Opbevar alle prøver ved de angivne temperaturer.

Prøvernes stabilitet påvirkes af forhøjede temperaturer.

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

Prøver

- Blod skal indsamles i BD Vacutainer® PPT™-rør (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticeringstestmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel. Følg instruktionerne fra producenten af blodprøvetagningsrøret. Se Figur 1.
- Fuldblod, der er indsamlet i BD Vacutainer® PPT™ (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticeringstestmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel, kan opbevares og/eller transporteres i op til 24 timer ved 2-25 °C før forberedelse af plasma. Der skal foretages centrifugering i henhold til producentens anvisninger.
- Ved separation kan plasmaprøver opbevares i sekundære rør i op til 6 dage ved 2-8 °C eller i op til 12 uger ved ≤ -18 °C.
- Plasmaprøver kan holde op til fire nedfrysninger/optøninger, når de nedfryses til ≤ -18 °C.

Figur 1 Prøveopbevaringsforhold

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

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

Brugsanvisning

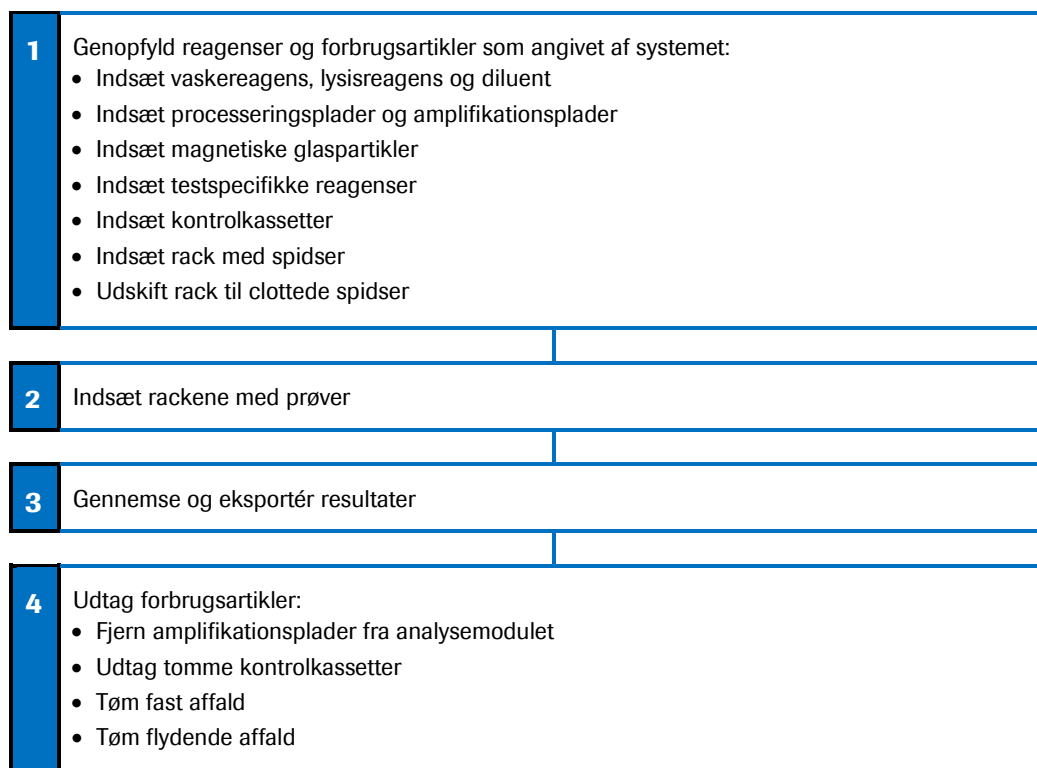
Procedurebemærkninger

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

Kørsel af cobas® CMV

cobas® CMV kan køres med én påkrævet prøvevolumen på 500 µl. Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugermanualen til **cobas®** 6800/8800 Systems. Figur 2 nedenfor opsummerer proceduren.

Figur 2 **cobas®** CMV-proceduren



Resultater

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

Kvalitetskontrol og validitet af resultater

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

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

Kontrolmarkeringer

Tabel 9 Kontrolmarkeringer for negative og positive kontroller

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

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

Fortolkning af resultater

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

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

Tabel 10 Target-resultater til individuel target-resultatfortolkning

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

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

Begrænsninger ved procedureerne

- **cobas**® CMV er kun evalueret til brug sammen med **cobas**® CMV Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent og **cobas omni** Wash Reagent til brug på **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer til prøvetagning, -opbevaring og -håndtering.
- Denne test er kun valideret til brug med EDTA-plasma. Test af andre prøvetyper med **cobas**® CMV kan medføre unøjagtige resultater. Målinger af plasmavirusbelastningen er ikke direkte sammenlignelige med dem fra andre prøvetyper.
- Kvantificeringen af CMV DNA kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer (dvs. alder, forekomst af symptomer) og/eller infektionsstadiet.
- Selvom de er sjældne, kan mutationer i de bedst konserverede områder i CMV DNA-polymerasegenet (UL54), som er dækket af **cobas**® CMV, påvirke primere og/eller probebindingsresultater, hvilket medfører underkvantificering af eller manglende evne til at detektere virussen.
- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Brugerne bør følge de aktuelle politikker/procedurer.
- **cobas**® CMV-testen er ikke beregnet til brug ved screening af blod eller blodprodukter for tilstedeværelsen af CMV og er ikke valideret som diagnostisk test til konfirmering af forekomsten af CMV-infektion.

Evaluering af ikke-klinisk performance

Vigtige egenskaber for performance

Detektionsgrænse (LoD)

WHO International Standard

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

Resultaterne for EDTA-plasma vises i Tabel 11. Undersøgelsen påviste, at **cobas**® CMV detekterede CMV DNA ved en koncentration på 23 IE/ml eller større med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 11 Detektionsgrænse i EDTA-plasma

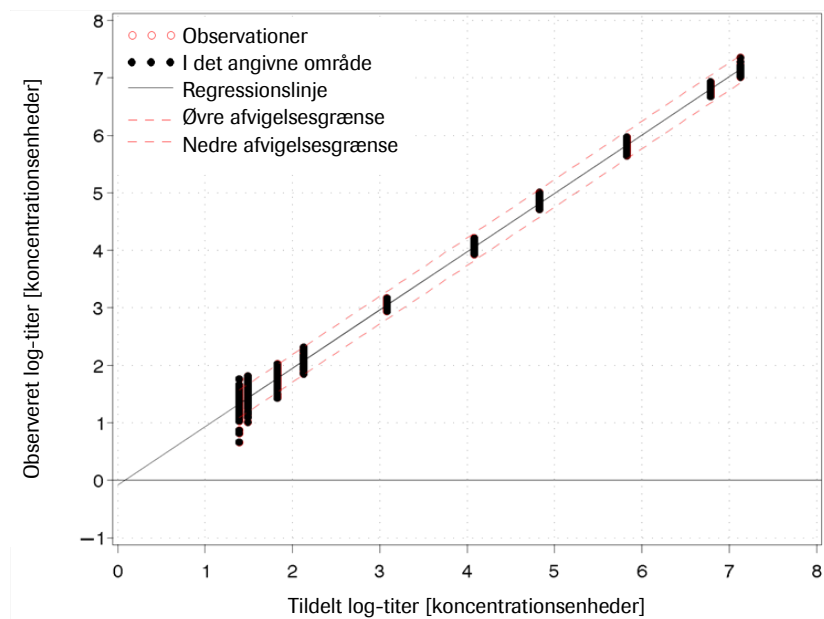
Koncentration i inuttiter (CMV DNA IE/ml)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	189	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD via PROBIT ved 95 % hit rate	20,6 IE/ml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

Lineært interval

Lineariteten for cobas® CMV blev evalueret ved hjælp af en fortyndingsserie bestående af 10 panelmedlemmer med CMV-genotype gB-1-DNA-koncentrationer, som spænder over analysens lineære område ($2,45E+01$ IE/ml til $1,34E+07$ IE/ml). Hvert panelmedlem blev testet i 48 bestemmelser med tre lot af cobas® CMV-testreagenser, og resultaterne af undersøgelsen er vist i Figur 3.

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

Figur 3 Bestemmelse af lineært område i EDTA-plasma



Præcision – intra-laboratorium

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

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

Tabel 12 Præcision i laboratoriet mht. **cobas**® CMV

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

Bekræftelse af genotype

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

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

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

CMV-cellekultursupernatanter for tre forskellige glykoprotein B-genotyper (gB-2, gB-3 og gB-4) blev fortyndet til tre forskellige koncentrationsniveauer i CMV-negativt EDTA-plasma. Hit rate-bestemmelsen blev udført med 63 bestemmelser for hvert niveau. Testen blev foretaget med tre lot af **cobas**® CMV-reagenser. Resultaterne vises i Tabel 13. Disse resultater bekræfter, at **cobas**® CMV detekterede CMV DNA for tre forskellige genotyper ved koncentrationer på $34,5$ IE/ml med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 13 Bekræftelse af detektionsgrænsen for CMV DNA-genotypen

Genotype	17,25 IE/ml			34,5 IE/ml			51,75 IE/ml		
	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)
gB-2	63	61	96,8 (99,6 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-3	63	57	90,5 (96,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-4	63	55	87,3 (94,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Øvre ensidet 95 % konfidensinterval

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

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

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

Bekræftelse af lægemiddelresistente CMV-prøver

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

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

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

Cellekultursupernatanter for to forskellige lægemiddelresistente CMV-prøver (resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir) blev fortyndet til tre forskellige koncentrationsniveauer i CMV-negativt EDTA-plasma. Hit rate-bestemmelsen blev udført med 63 bestemmelser for hvert niveau. Testen blev foretaget med tre lot af cobas® CMV-reagenser. Resultaterne vises i Tabel 14. Disse resultater bekræfter, at cobas® CMV detekterede CMV DNA for to forskellige prøver, der var resistente over for foscarnet eller ganciclovir, valganciclovir og cidofovir ved koncentrationer på 34,5 IE/ml med en hit rate på ≥ 95 %.

Tabel 14 Bekræftelse af detektionsgrænsen for lægemiddelresistente CMV-prøver

Lægemiddel-resistent	Mutations-sted i UL54	17,25 IE/ml			34,5 IE/ml			51,75 IE/ml		
		Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i % (95 % CI*)
Foscarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Øvre ensidet 95 % konfidensinterval

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

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

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

Specificitet

Specificiteten for **cobas**® CMV blev bestemt ved at analysere CMV-negative EDTA-plasmaprøver fra individuelle donorer. 608 individuelle EDTA-plasmaprøver blev testet med to lot med **cobas**® CMV-reagenser. Alle prøver blev testet negative for CMV DNA. I testpanelet var specificiteten for **cobas**® CMV 100 % (nedre ensidet 95 % konfidensgrænse: 99,5 %).

Analytisk specificitet

Den analytiske specificitet for **cobas**® CMV blev evalueret ved at fortynde et panel af mikroorganismer til en koncentration på 1,00E+06 partikler, kopier, IE, genomækvivalenter eller CFU/ml med CMV DNA-positivt og CMV DNA-negativt EDTA-plasma. De specifikke organismer, der blev testet, er angivet i Tabel 15. Hvert panelmedlem blev evalueret med **cobas**® CMV. Ingen af ikke-CMV-patogenerne udviste interferens med testens performance.

Tabel 15 Mikroorganismer, der er testet for krydsreaktivitet

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

Analytisk specificitet – interfererende stoffer

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

Effekten af tilstedeværelsen af autoimmune sygdomme, som f.eks. systemisk lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) og antinukleært antistof (ANA), blev også evalueret ved tilstedeværelse og fravær af CMV DNA. Derudover blev lægemiddelstoffer, der er angivet i Tabel 16, testet ved tre gange C_{max} ved tilstedeværelse og fravær af CMV DNA.

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

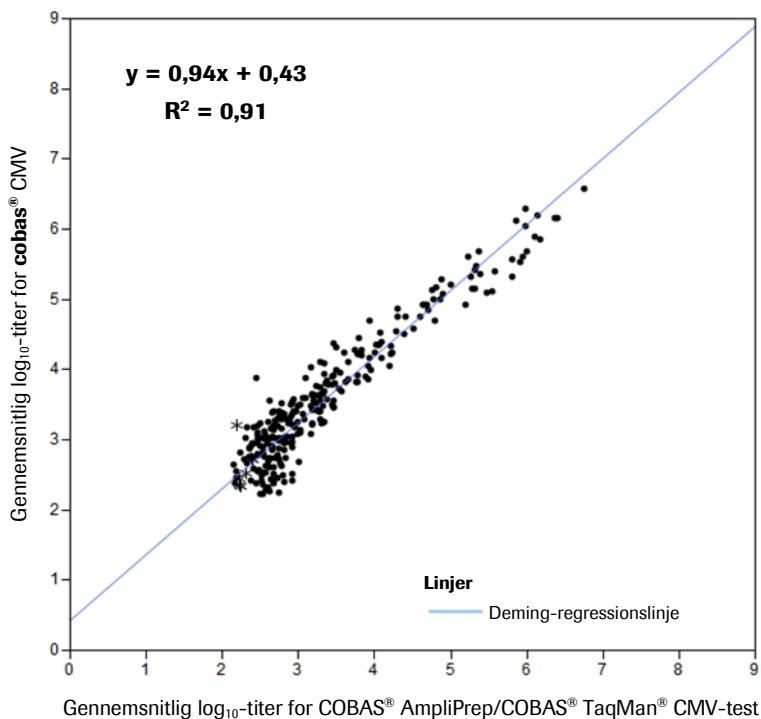
Tabel 16 Lægemiddelstoffer, der er testet for interferens med kvantificeringen af CMV DNA ved hjælp af cobas® CMV

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

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

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

Deming-regressionsresultaterne vises i Figur 4.

Figur 4 Regressionsanalyse for cobas® CMV-testen ift. den kvantitative CAP/CTM CMV-test

Systemfejlfrekvens

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

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

Krydskontaminering

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

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

Klinisk performance

Klinisk reproducerbarhed

Reproducerbarheden af cobas® CMV blev evalueret i EDTA-plasma på cobas® 6800 System. Reproducerbarheds- og lot-til-lot-variabilitetstesten blev udført på 3 lokaliteter ved hjælp af 3 reagenslot. To brugere på hver lokalitet testede hvert reagenslot over 6 dage (3 dage for bruger 1 og 3 dage for bruger 2). Der blev udført to kørsler hver dag. Der blev udført 3 bestemmelser af hvert panelmedlem for hver kørsel. Dataene blev analyseret ved hjælp af en blandet model for at vurdere den samlede variation. Evalueringsresultaterne er opsummeret i Tabel 17 til og med Tabel 19 nedenfor.

Tabel 17 herunder viser den kliniske reproducerbarhed af analysen på punkter på tværs af det lineære område. De relative bidrag fra forskellige faktorer til den observerede variation vises.

Tabel 17 Tildelt total variationsprocent, standardafvigelse, samlet præcisionsstandardafvigelse og lognormal CV (%) af CMV DNA-koncentration (\log_{10} IE/ml) efter positivt panelmedlem

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

Bemærk! Tabellen inkluderer kun resultater med detekterbar virusbelastning.

^a Beregnet ved hjælp af SAS MIXED-proceduren.

^b Antal valide tests med detekterbar virusbelastning.

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

^d Beregnet ved brug af den samlede variabilitet fra SAS MIXED-proceduren.

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

CMV = cytomegalovirus; CV (%) = variationskoefficient i procent; SD = standardafvigelse; sqrt = kvadratrods.

Tabel 18 herunder viser den anslåede detekterbare virusbelastningsforskel for hvert positivt panelmedlem. Den detekterbare fold-forskel kan bruges til at vurdere statistisk væsentlige ændringer i en patients virusbelastning, når den måles serielt.

Tabel 18 Detekterbar virusbelastningsforskel efter positivt panelmedlem

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

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

^a Antal valide tests med detekterbar virusbelastning.

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

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

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

CL = konfidensgrænse; CMV = cytomegalovirus; sqrt = kvadratrodd.

Tabel 19 herunder viser resultater af reproducerbarheden for det negative panelmedlem for cobas® 6800 System.

Tabel 19 Reproducerbarhedsresultater for det negative panelmedlem

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

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

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

CI = konfidensinterval; CMV = cytomegalovirus.

Evaluering af klinisk performance: organtransplanteret (SOT) population

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

De demografiske egenskaber for patientpopulationen er vist i Tabel 20.

Tabel 20 Demografiske og baseline-kliniske egenskaber for SOT-forsøgspersoner

Egenskaber	Statistik
Samlet, N	107
Alder (år)	
Gennemsnit ± SD	49 ± 13,6
Median	50
Område	18-76
Køn, n (%)	
Mænd	74 (69,2 %)
Kvinder	33 (30,8 %)
Etnicitet, n (%)	
Spansktalende/latinamerikansk	10 (9,3 %)
Ikke-spansktalende/ikke-latinamerikansk	91 (85,0 %)
Ukendt	6 (5,6 %)
Race, n (%)	
Asiatisk	1 (0,9 %)
Sort/afroamerikansk	16 (15,0 %)
Hvid	88 (82,2 %)
Andet	2 (1,9 %)
Immunosuppression, induktion, n (%)	
Ja	26 (24,3 %)
Nej	81 (75,7 %)
Undersøgelsesdel, n (%)	
Anti-CMV prophylaxis-behandling	53 (49,5 %)
Placebo	54 (50,5 %)
Status for CMV-serologi, n (%)	
Donor er positiv, modtager er negativ	107 (100,0 %)

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

CMV = cytomegalovirus, SD = standardafvigelse.

Klinisk overensstemmelse blandt organtransplanteret (SOT) population

Overensstemmelse ved baseline

Tabel 21 til og med Tabel 24 herunder viser resultaterne for analysen af overensstemmelse mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV ved brug af grænserne: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 IE/ml, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 IE/ml og henholdsvis < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 IE/ml fra evaluerbare prøver indsamlet på dagen for eller umiddelbart før påbegyndelse af behandlingen.

Tabel 21 Overensstemmelsesanalyse af cobas® CMV and TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænse-target, der ikke er detekteret (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

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

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

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

Tabel 22 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,37E+02 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

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

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

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

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

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

Tabel 23 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 5,00E+02 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

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

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

Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 5,00E+02 IE/ml blev kategoriseret som "< 5,00E+02 IE/ml (< 2,699 log₁₀ IE/ml)".

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

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

Tabel 24 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,8E+03 IE/ml (parrede prøver ved påbegyndelse af baseline-anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

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

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

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

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

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

Opklaringsanalyse pr. dag

Tabel 25 viser en overensstemmelsesanalyse for CMV-hændelsesopklaring for SOT-forsøgspersoner på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 og dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi.

Tabel 25 Overensstemmelsesanalyse for CMV-hændelsesopklaring for forsøgspersoner, som påbegyndte anti-CMV-terapi i SOT-populationen

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

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

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV-test		I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
		Opklaring af CMV-hændelse ^a	Ingen opklaring af CMV-hændelse		
Dag 21	Opklaring af CMV-hændelse ^a	0	0	0	NC
	Ingen opklaring af CMV-hændelse	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
	I alt	1	50	51	-
	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
	p-værdi ^b	NC	-	-	-

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

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV-test		I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
		Opklaring af CMV-hændelse ^a	Ingen opklaring af CMV-hændelse		
Dag 28	Opklaring af CMV-hændelse ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
	Ingen opklaring af CMV-hændelse	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
	I alt	10	46	56	-
	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
	p-værdi ^b	0,1250	-	-	-

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

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV-test		I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
		Opklaring af CMV-hændelse ^a	Ingen opklaring af CMV-hændelse		
Dag 35	Opklaring af CMV-hændelse ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
	Ingen opklaring af CMV-hændelse	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
	I alt	24	32	56	-
	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
	p-værdi ^b	0,0391	-	-	-

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

Tidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi	cobas® CMV	TaqMan® CMV-test		I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)
		Opklaring af CMV-hændelse ^a	Ingen opklaring af CMV-hændelse		
Dag 49	Opklaring af CMV-hændelse ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
	Ingen opklaring af CMV-hændelse	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
	I alt	45	12	57	-
	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
	p-værdi ^b	0,0156	-	-	-

Bemærk! Blandt de forsøgspersoner, der er inkluderet i denne tabel, havde 4 forsøgspersoner indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

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

^b Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

Når den blev brugt som en hjælp til bestemmelse af opklaring af viræmiske hændelser på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 og dag 49 (efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi), gik OPA mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra 83,9 % til 100 % (Tabel 26).

Tabel 26 Overordnet procentoverensstemmelse efter opklaringsstatus (ikke løst/løst) for forsøgspersoner, som påbegyndte anti-CMV-terapi i SOT-populationen

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

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

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

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

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

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

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

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

Overordnet overensstemmelse blandt forskellige virusbelastningsniveauer

Tabel 27 herunder viser resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle 1.898 parrede prøver, der er evaluerbare blandt SOT-populationen for den kliniske overensstemmelsesundersøgelse.

Tabel 27 Oversigt over overensstemmelsesanalyser (alle parrede prøver) blandt SOT-populationen

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

Bemærk! Alle 1.898 parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel.

Den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) er 3,45E+01 IE/ml for cobas® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen.

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 28 nedenfor viser oversigten over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml) for alle parrede prøver blandt SOT-populationen.

Tabel 28 Oversigt over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser for alle parrede prøver blandt SOT-populationen

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 29 nedenfor viser resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle 272 parrede prøver, der var evaluerbare på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen.

Tabel 29 Oversigt over overensstemmelsesanalyse for (parrede prøver ved interessetidspunkt efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi) blandt SOT-populationen

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

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

Den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) er 3,45E+01 IE/ml for **cobas**® CMV og 1,37E+02 IE/ml for TaqMan® CMV-testen.

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

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

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

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

Tabel 30 nedenfor viser oversigten over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml) for alle parrede prøver, der var evaluerbare på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen.

Tabel 30 Oversigt over resultaterne for overensstemmelsen af virusbelastninger ud fra forskellige grænser for parrede prøver på dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt SOT-populationen

	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse (n/N) 95 % CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse 95 % CI (n/N)
Target Not Detected	40,0 % 27,6 %, 53,5 % (24/60)	98,6 % 95,9 %, 99,7 % (209/212)	85,7 % 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 IE/ml (2,1 log₁₀ IE/ml*)	76,1 % 68,1 %, 82,9 % (105/138)	99,3 % 95,9 %, 100,0 % (133/134)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 IE/ml (2,7 log₁₀ IE/ml**)	81,6 % 75,3 %, 86,9 % (151/185)	100,0 % 95,8 %, 100,0 % (87/87)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1800 IE/ml (3,3 log₁₀ IE/ml***)	88,3 % 83,3 %, 92,2 % (196/222)	100,0 % 92,9 %, 100,0 % (50/50)	90,4 % 86,3 %, 93,7 % (246/272)

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

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

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

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

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

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

Metodesammenligning blandt den organtransplanterede (SOT) population

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

Tabel 31 viser sammen med Figur 5 til og med Figur 7 Deming-regressionens resultater for virusbelastning (\log_{10} IE/ml) fra cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle hospitaler kombineret for den organtransplanterede (SOT) population.

Tabel 31 Parameterestimer for Deming-regression mellem virusbelastninger (\log_{10} IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen)

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

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

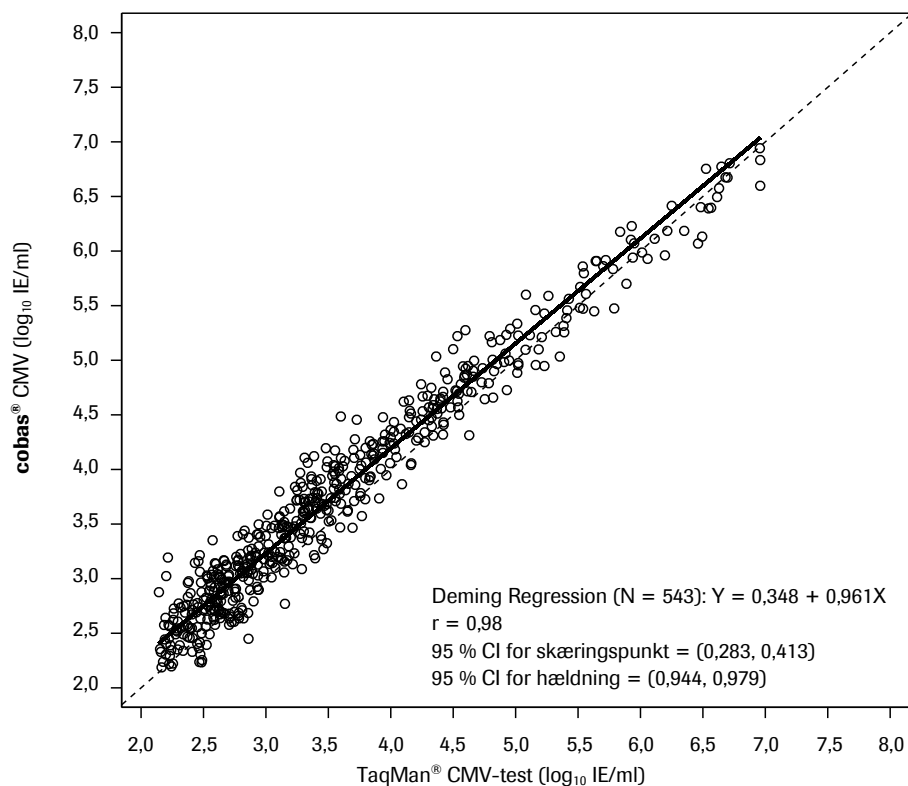
^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

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

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

CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Figur 5 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger (\log_{10} IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske og berigede prøver)

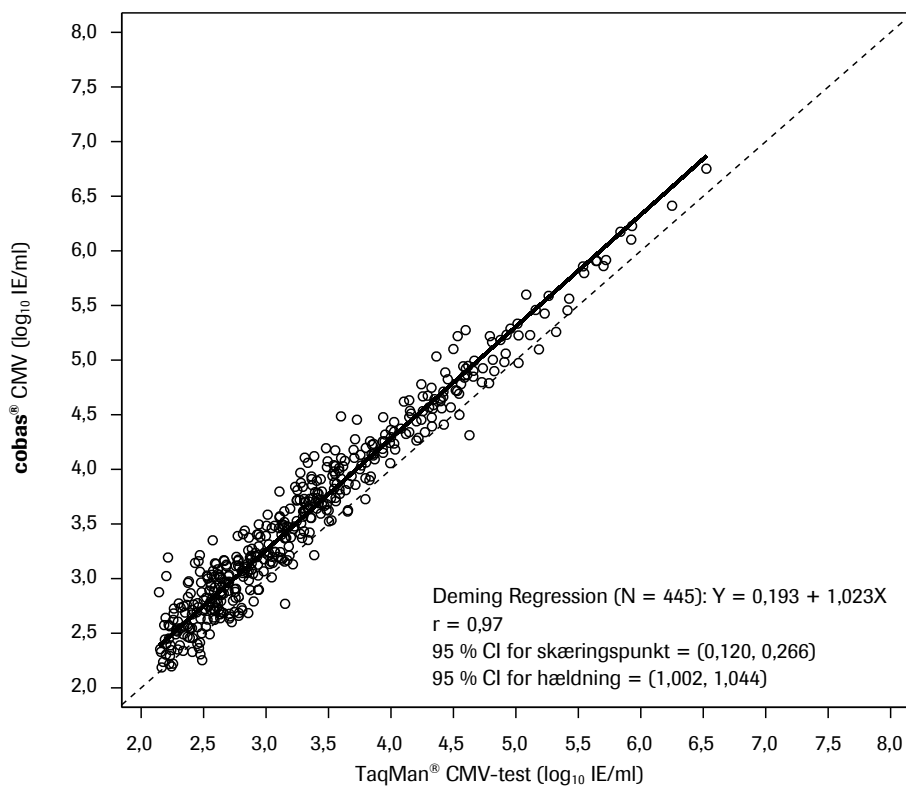


Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.

CI = konfidensinterval;

r = korrelationskoefficient.

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

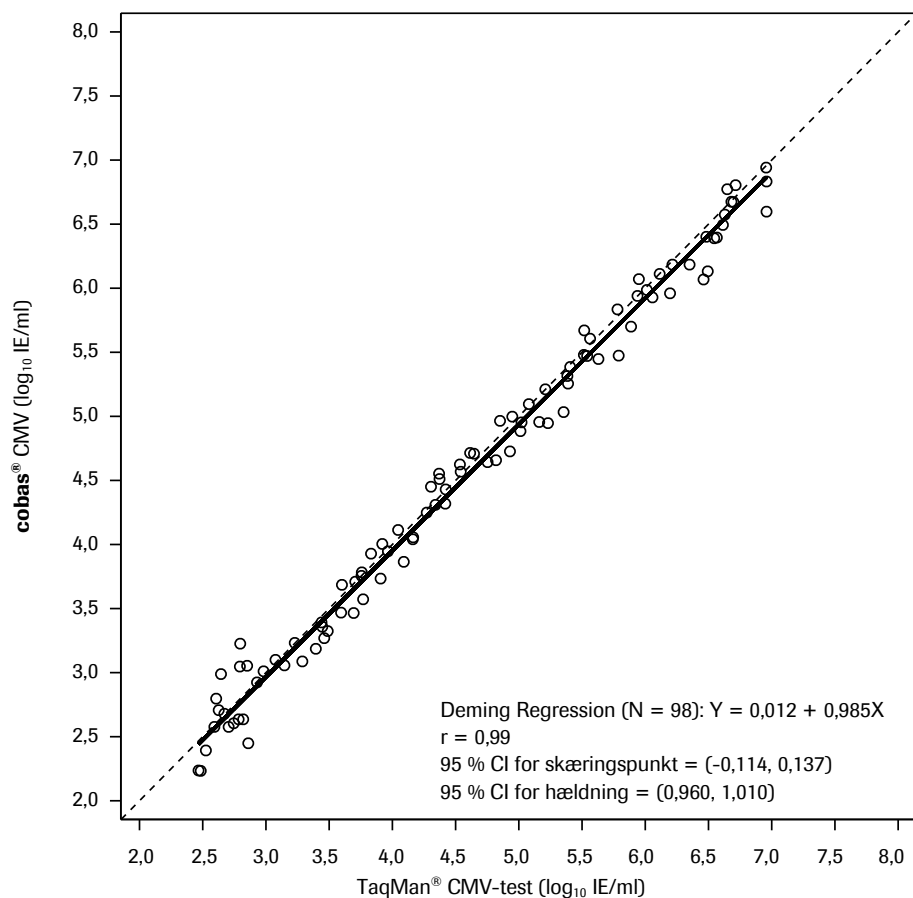


Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.

CI = konfidensinterval;

r = korrelationskoefficient.

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



Bemærk! CI = konfidensinterval;
r = korrelationskoefficient.

Bias ved valgte virusbelastningsniveauer

Tabel 32 nedenfor viser bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved fem valgte virusbelastningsniveauer fra 2,14 log₁₀ IE/ml til 7,00 log₁₀ IE/ml med tilhørende ikke-transformerede ækvivalenter.

Tabel 32 Bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen (log₁₀ IE/ml) ved fem valgte virusbelastningsniveauer (kliniske og berigede prøver)

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

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

Gennemsnit for parret forskel

Tabel 33 nedenfor viser gennemsnittet af parrede forskel mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved repræsentative grænser og tilhørende 95 % CI'er beregnet ved hjælp af den parrede t-test.³⁰

Tabel 33 Gennemsnit af parrede virusbelastningsforskelle for cobas® CMV minus TaqMan® CMV-testen (\log_{10} IE/ml) ved repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) blandt SOT-populationen

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

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

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

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

Tilladt forskel i alt (ATD – Allowable Total Difference)

Tabel 34 nedenfor viser sammen med Figur 8 til og med Figur 10 ATD-resultaterne ved hjælp af de individuelle parrede forskel mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-test versus deres gennemsnit ved repræsentative grænser og beregner procentdelen af parrede resultater i ATD-området.

Tabel 34 Procentdel af prøver blandt SOT-populationen, der falder inden for intervallerne for ATD-området (IE/ml) (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen)

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

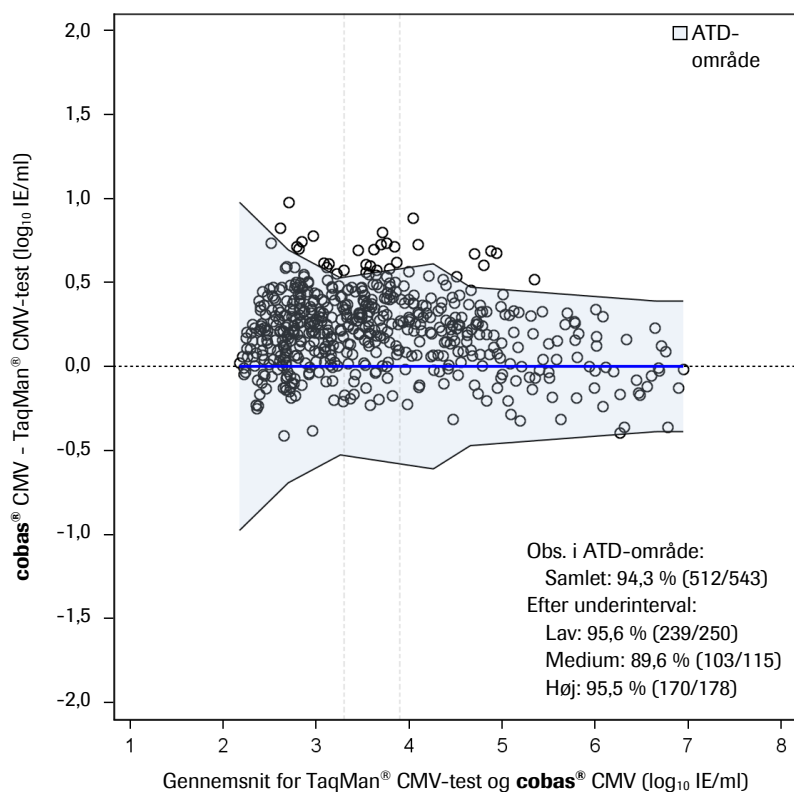
Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for 1,37E+02 IE/ml til 9,1E+06 IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.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

^a Tilsvarende medicinsk relevante intervaller (IE/ml) for 1,37E+02 til < 2,0E+03, 2,0E+03 til < 8,0E+03 og 8,0E+03 til 9,1E0 i log₁₀ IE/ml er, henholdsvis, 2,137 til < 3,301, 3,301 til < 3,903 og 3,903 til 6,959.

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

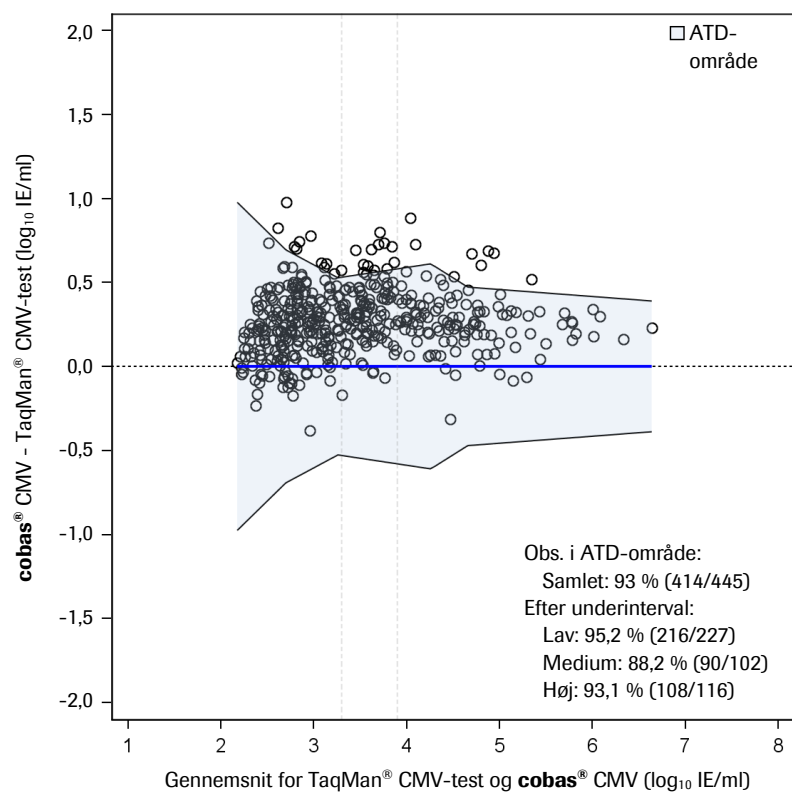
n = antal parrede prøver inkl. i ATD-området inden for det relevante interval.

Figur 8 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for individuelle forskelle i virusbelastning versus deres gennemsnit (\log_{10} IE/ml) blandt SOT-populationen (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-testen; kliniske og berigede prøver)



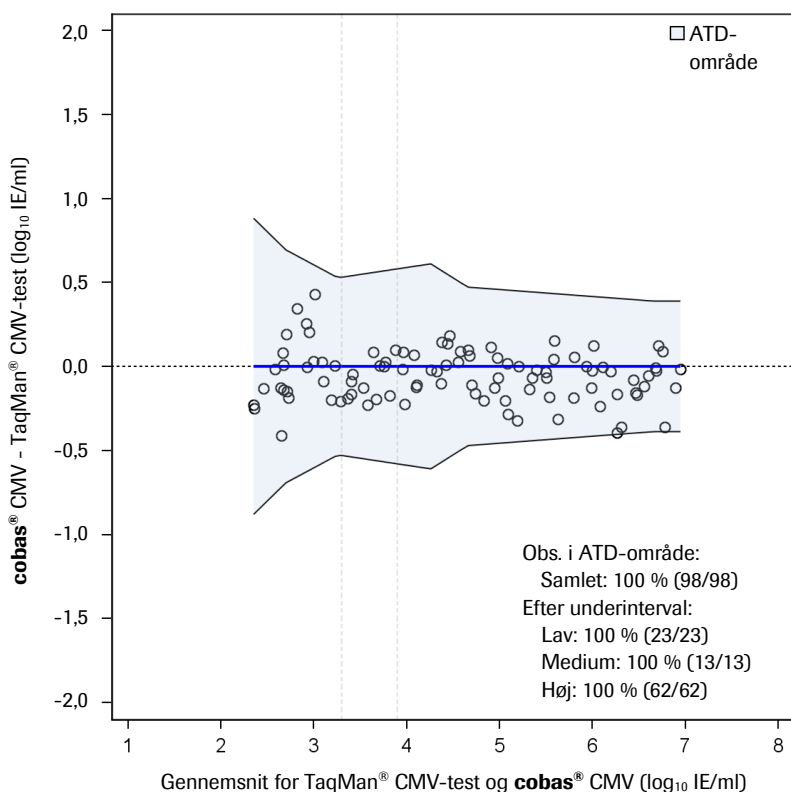
Bemærk! 26 prøver fra 9 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Figuren indeholder kun prøver med parrede resultater, der hver var inden for $1,37E+02$ IE/ml til $9,1E+06$ IE/ml, for det overlappende lineære interval for begge analyser.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

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



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

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



Overensstemmelse med negative prøver

30 CMV IgG-negative prøver blev testet på hver analyse, og resultaterne er vist i Tabel 35.

Tabel 35 Resultater af CMV IgG-negative prøver (cobas® CMV versus TaqMan® CMV-test)

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

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

CMV = cytomegalovirus; IgG = immunoglobulin G.

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

Undersøgelsen var designet til at evaluere overensstemmelse mellem cobas® CMV og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV-testen for populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (HSCT) patienter. Resterende prøver fra et fase 2-randomiseret dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, dosisbestemmende klinisk multicenterforsøg af brincidofovir for CMV prophylaxis² blev testet.

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

Tabel 36 nedenfor opsummerer de demografiske og baseline-kliniske egenskaber for 258 forsøgspersoner.

Tabel 36 Demografiske og baseline-kliniske egenskaber for HSCT-forsøgspersoner

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

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

CMV = cytomegalovirus; SD = standardafvigelse.

Klinisk overensstemmelse i HSCT-populationen

Overensstemmelse ved baseline baseret på grænser for virusbelastning

Tabel 37 viser overensstemmelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en "Target Not Detected"-grænse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 37 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænse-target, der ikke er detekteret, blandt HSCT-populationen

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

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

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

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

CI = konfidensinterval.

Tabel 38 viser overensstemmelsen mellem **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på $1,37E+02$ IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 38 Overensstemmelsesanalyse for **cobas**® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen $1,37E+02$ IE/ml blandt HSCT-populationen

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

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel. Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under $1,37E+02$ IE/ml blev kategoriseret som "< $1,37E+02$ IE/ml (< $2,137 \log_{10}$ IE/ml)".

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

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

CI = konfidensinterval.

Tabel 39 viser overensstemmelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på 5,0E+02 IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 39 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 5,0E+02 IE/ml blandt HSCT-populationen

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

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel. Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 5,0E+02 IE/ml blev kategoriseret som "< 5,0E+02 IE/ml (< 2,699 log₁₀ IE/ml)".

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

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

CI = konfidensinterval.

Tabel 40 viser overensstemmelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved brug af en grænse på 1,8E+03 IE/ml ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 40 Overensstemmelsesanalyse for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testresultater ved brug af grænsen 1,8E+03 IE/ml blandt HSCT-populationen

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

Bemærk! Kun parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse ved baseline for forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, blev inkluderet i denne tabel. Prøve med resultatet "Target Not Detected" eller en detekterbar virusbelastning under 1,8E+03 IE/ml blev kategoriseret som "< 1,8E+03 IE/ml (< 3,255 log₁₀ IE/ml)".

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

^a Beregnet ved hjælp af McNemars test.

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

CI = konfidensinterval.

Analyse for opklaring af CMV-hændelse

Tabel 41 nedenfor viser overensstemmelsesanalysen for opklaring af CMV-hændelse ud fra tidspunkt for viræmiske forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi.

Tabel 41 Overensstemmelsesanalyse for opklaring af CMV-hændelse ud fra tidspunkt for viræmiske HSCT-forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi

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

Tidspunkt	TaqMan® CMV-test		I alt	Overensstemmelse i række (eksakt 95 % CI)	
	cobas® CMV	Opklaring af CMV-hændelse ^a	Ingen opklaring af CMV-hændelse		
Dag 21	Opklaring af CMV-hændelse ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
	Ingen opklaring af CMV-hændelse	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
	I alt	1	12	13	-
	Overensstemmelse i kolonne (eksakt 95 % CI)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
	Overordnet procentoverensstemmelse (eksakt 95 % CI)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-

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

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

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

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

CMV = cytomegalovirus.

Tabel 42 nedenfor viser de overordnede procentoverensstemmelser fra overensstemmelsesanalyse for opklaringen af CMV-hændelsen mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for viræmiske forsøgspersoner på dag 14, dag 21, dag 28 og dag 49. Den overordnede procentoverensstemmelse (OPA) blev estimeret til at være 100 % for alle interessetidspunkter. Godkendelseskriteriet for OPA var således opfyldt.

Tabel 42 Overordnet procentoverensstemmelse fra overensstemmelsesanalyse for opklaring af CMV-hændelse for viræmiske HSCT-forsøgspersoner, der har påbegyndt anti-CMV-terapi

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

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

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

Overordnet overensstemmelse ved virusbelastningsniveauer

Tabel 43 herunder viser den overordnede overensstemmelse for resultaterne af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for alle 1367 parrede prøver i den kliniske overensstemmelsesundersøgelse.

Tabel 43 Overordnet overensstemmelse mellem resultaterne af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV blandt HSCT-populationen

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

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

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

* Prøven fra en forsøgsperson med indvirkende sekvensoverensstemmelse.

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

Tabel 44 nedenfor viser oversigten over overensstemmelsen for resultater af virusbelastninger for alle parrede prøver fra HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1800 IE/ml).

Tabel 44 Oversigt over overensstemmelse for resultater af virusbelastninger for HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser (alle parrede prøver)

Grænse	Procentoverensstemmelse < grænse	Procentoverensstemmelse ≥ grænse	Overordnet procent- overensstemmelse
	Eksakt 95 % CI (n/N)	Eksakt 95 % CI (n/N)	Eksakt 95 % CI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 IE/ml (2,137 log₁₀ IE/ml)	98,8 % (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	90,8 % (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 IE/ml (2,699 log₁₀ IE/ml)	98,5 % (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	89,9 % (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 IE/ml (3,255 log₁₀ IE/ml)	99,4 % (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	94,9 % (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	99,3 % (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

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

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

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

Tabel 45 herunder viser den overordnede overensstemmelse for resultaterne af virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen for prøver, der er indsamlet fra de patienter, der har påbegyndt anti-CMV-terapi, og indsamlet iht. protokoldefinerede interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi.

Tabel 45 Overordnet overensstemmelse mellem virusbelastninger for cobas® CMV og TaqMan® CMV fra prøver ved interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi blandt HSCT-populationen

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

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

* Prøven fra en forsøgsperson med indvirkende sekvensoverensstemmelse.

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

Tabel 46 nedenfor viser oversigten over overensstemmelsen for resultater af virusbelastninger for parrede prøver på interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi fra HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser ("Target Not Detected", 137 IE/ml, 500 IE/ml og 1.800 IE/ml).

Tabel 46 Oversigt over overensstemmelse for resultater af virusbelastninger for HSCT-patienter ved brug af forskellige grænser (prøver på interessetidspunkter efter påbegyndelse af anti-CMV-terapi)

Grænse	Procentoverensstemmelse < grænse Eksakt 95 % CI (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse Eksakt 95 % CI (n/N)	Overordnet procent- overensstemmelse Eksakt 95 % CI (n/N)
Target Not Detected	60,7 % (40,6 %, 78,5 %) (17/28)	94,1 % (71,3 %, 99,9 %) (16/17)	73,3 % (58,1 %, 85,4 %) (33/45)
1,37E+02 IE/ml (2,137 log₁₀ IE/ml)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %) (36/37)	100,0 % (63,1 %, 100,0 %) (8/8)	97,8 % (88,2 %, 99,9 %) (44/45)
5,0E+02 IE/ml (2,699 log₁₀ IE/ml)	92,3 % (79,1 %, 98,4 %) (36/39)	100,0 % (54,1 %, 100,0 %) (6/6)	93,3 % (81,7 %, 98,6 %) (42/45)
1,8E+03 IE/ml (3,255 log₁₀ IE/ml)	95,3 % (84,2 %, 99,4 %) (41/43)	100,0 % (15,8 %, 100,0 %) (2/2)	95,6 % (84,9 %, 99,5 %) (43/45)

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

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

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

Metodesammenligning blandt populationen med hæmatopoietisk stamcelletransplanterede patienter

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

Tabel 47 viser parameterestimater for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning (log₁₀ IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen efter prøvetype.

Table 47 Parameterestimer for Deming-regressionen mellem virusbelastninger (\log_{10} IE/ml) mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen blandt HSCT-populationen efter prøvetype

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

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

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

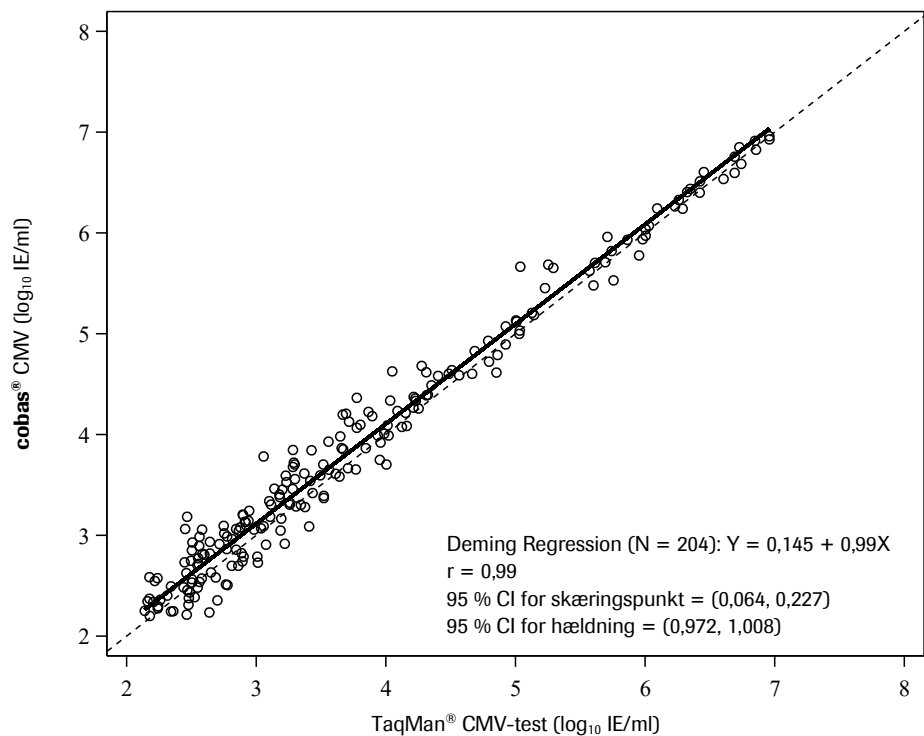
^b Justeret korrelation mellem prøver fra den samme forsøgsperson ved hjælp af bootstrap-metoden med 500 gentagelser.

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

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

Figur 11 nedenfor viser punktdiagrammet for Deming-regressionen for resultaterne af virusbelastning (\log_{10} IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske og berigede prøver kombineret.

Figur 11 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger (\log_{10} IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)

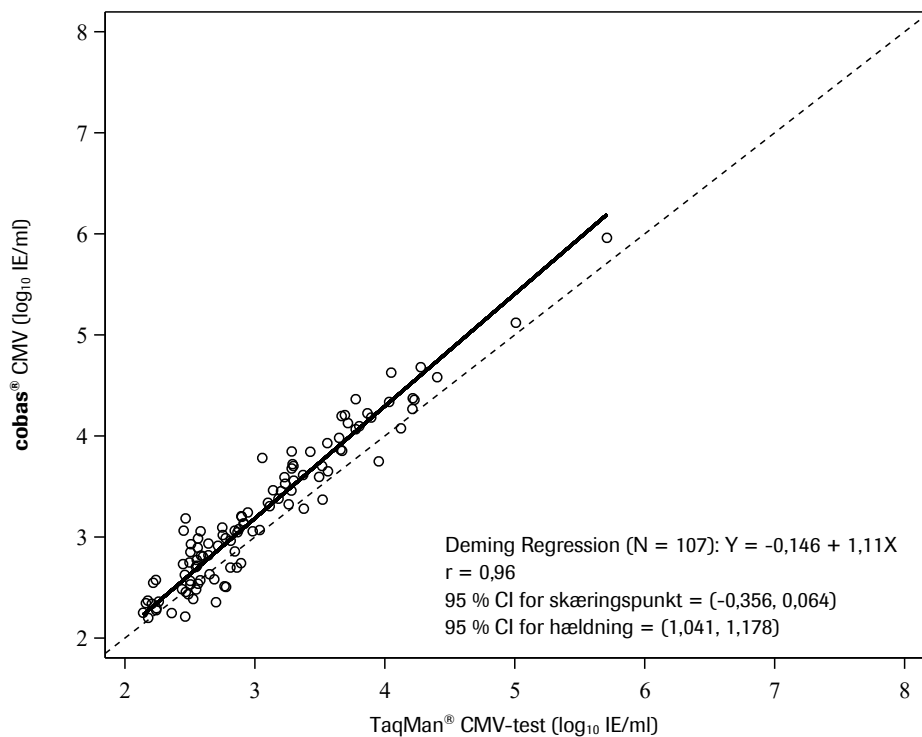


Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse.

CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

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

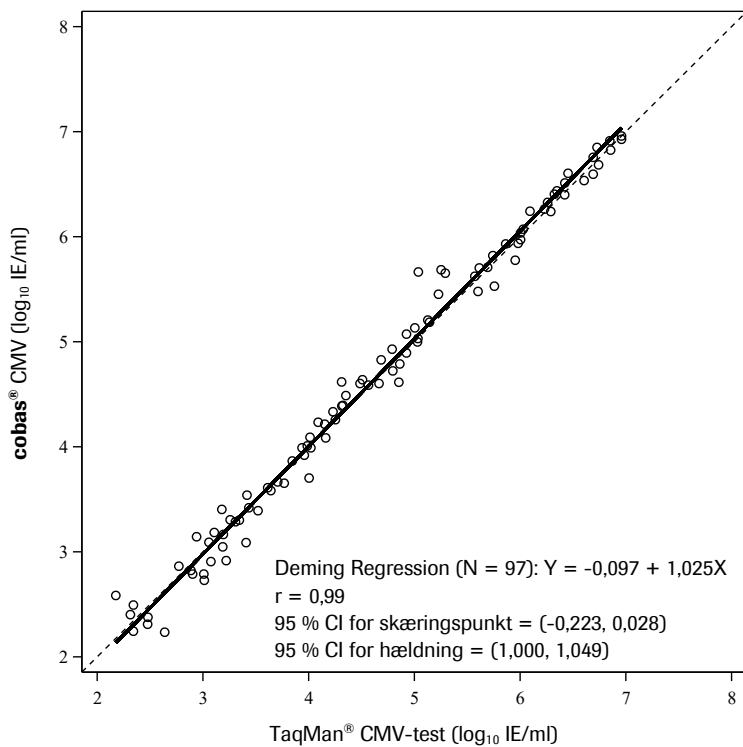
Figur 12 Punktdiagram med Deming-regressionslinje for virusbelastninger (\log_{10} IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske prøver)



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

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

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



CI = konfidensinterval; r = korrelationskoefficient.

Bias ved valgte virusniveauer

Tabel 48 nedenfor viser bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved fem valgte virusbelastningsniveauer fra 2,14 log₁₀ IE/ml til 7,00 log₁₀ IE/ml med tilhørende ikke-transformerede ækvivalenter.

Tabel 48 Bias mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen (log₁₀ IE/ml) ved fem valgte virusbelastningsniveauer blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)

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

Gennemsnit for parret forskel

Tabel 49 nedenfor viser estimatet for bias som det observerede gennemsnit af parret virusbelastningsforskel efter prøvetype. Den overordnede systematiske bias blev estimeret som 0,107 log₁₀ IE/ml i gennemsnit i hele det almindelige lineære interval for kliniske og berigede prøver kombineret. Tabellen viser også estimatet for bias stratificeret efter repræsentative beslutningsintervaller.

Tabel 49 Gennemsnit af parret virusbelastningsforskel (log₁₀ IE/ml) mellem cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen ved repræsentative beslutningsintervaller (IE/ml) blandt HSCT-populationen efter prøvetype

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

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

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

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

Tilladt forskel i alt (ATD)

Tabel 50 nedenfor viser procentdelen af resultater inden for intervallerne lav, medium og høj for området for tilladt forskel i alt (ATD) efter prøvetype.

Tabel 50 Procentdel af resultater inden for intervallerne lav, medium og høj for området for tilladt forskel i alt (ATD) blandt HSCT-populationen efter prøvetype

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

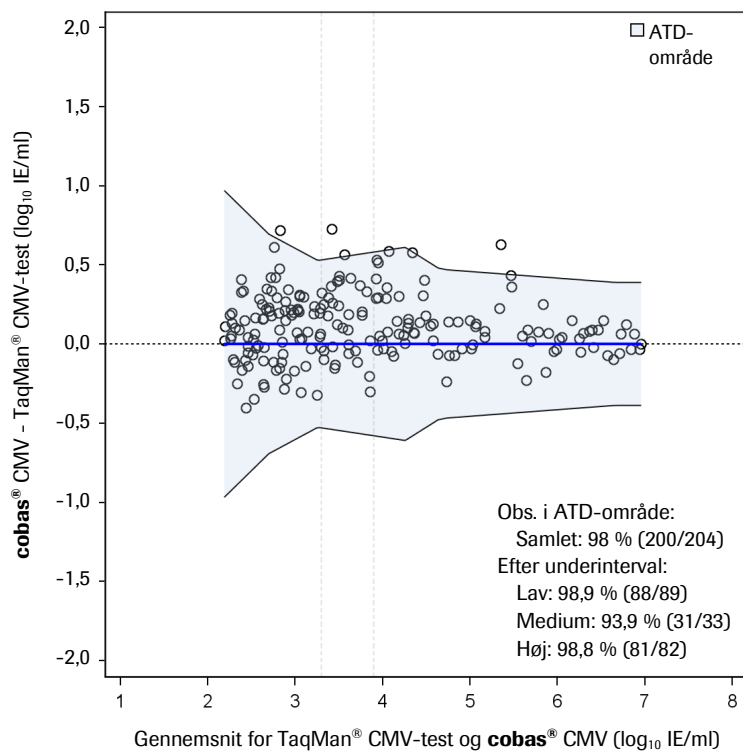
Bemærk! 7 prøver fra 3 forsøgspersoner blev udelukket fra metodesammenligningsanalyserne pga. indvirkende sekvensuoverensstemmelse. Tabellen inkluderer kun parrede prøver med resultater for hver inden for 1,37E+02 til 9,1E+06 IE/ml for det almindelige lineære interval for begge analyser. Parrede resultater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

ATD = tilladt forskel i alt.

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

Figur 14 nedenfor viser punktdiagrammet for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning (\log_{10} IE/ml) for cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen fra kliniske og berigede prøver kombineret.

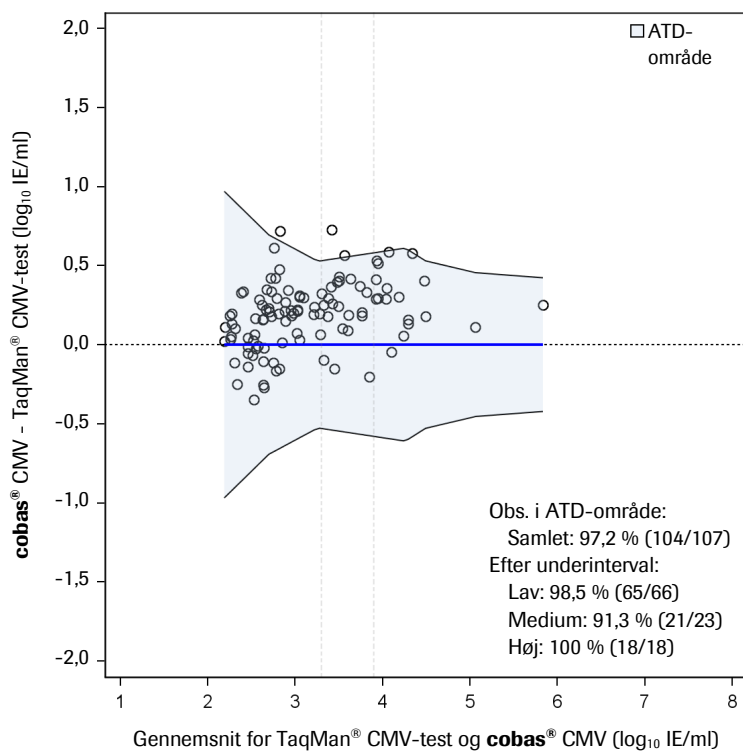
Figur 14 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning (\log_{10} IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske og berigede prøver)



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

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

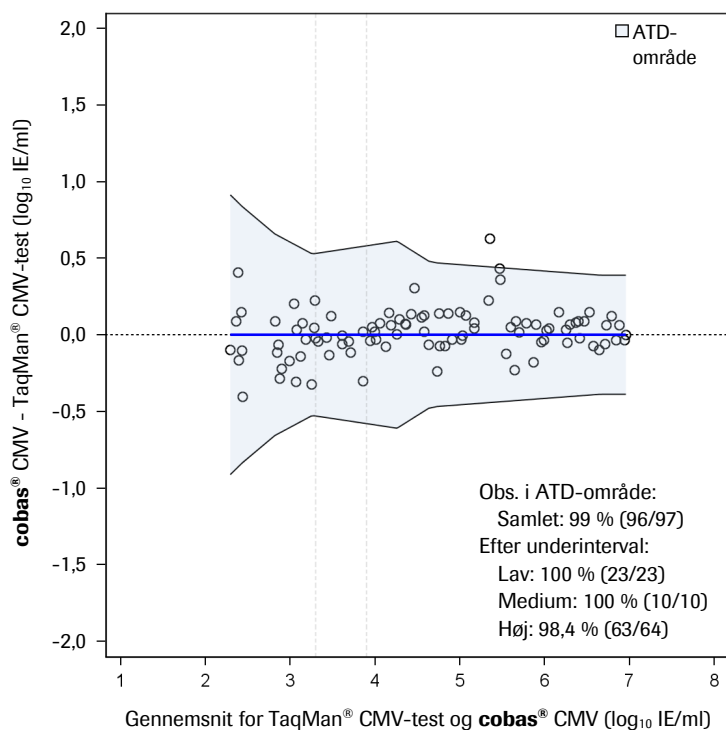
Figur 15 Punktdiagram for tilladt forskel i alt (ATD) for resultaterne af virusbelastning (\log_{10} IE/ml) blandt HSCT-populationen (kliniske prøver)



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

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

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



ATD = tilladt forskel i alt; Obs. = observerede parrede resultater.

Overensstemmelse med negative prøver

30 CMV IgG-negative prøver fra HSCT-patienter blev testet på hver analyse, og resultaterne af disse er vist i Tabel 51 nedenfor.

Tabel 51 Resultater af CMV IgG-negative prøver testet på cobas® CMV og TaqMan® CMV-testen

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

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

IgG = immunoglobulin G.

Konklusion

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

07190620001-05DA

Yderligere oplysninger





















































Vigtige testfunktioner

Prøvetype	EDTA-plasma
Mindste påkrævede prøvemængde	500 µl
Prøveanalyseringsvolumen	350 µl
Analytisk sensitivitet	34,5 IE/ml
Lineært interval	34,5 IE/ml til 1E+07 IE/ml
Specificitet	100 %
Genotyper påvist	CMV glykoprotein B-genotype 1-4
Lægemiddelresistente CMV-prøver detekteret	CMV-prøver, der var resistente over for ganciclovir, valganciclovir, cidofovir og foscarnet

Symboler

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

Tablet 52 Symboler, der er anvendt på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter

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

Teknisk support

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

Producent

Tabel 53 Producent



Produceret i USA

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Fremstillet i USA

Varemærker og patenter

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

Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Referencer

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattson JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 4th ed. London; John Wiley and Sons, 2000: pp. 79-116.
2. Pass RR. Cytomegalovirus. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: pp. 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. Berlin Heidelberg; Springer-Verlag: 2008, pp. 297-313.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. *Rev Infect Dis.* 1983;5:205-215.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. *Immunol Ser.* 1989;44:507-534.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:204-210.
7. Moscarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: pp. 2629-2674.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al.; A VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2106-2113.
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;186:829-833.
10. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68:1305-1311.
11. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89(7):779-95.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation.* 2013;96:333-360.
13. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. 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;176:1484-1490.
14. Razonable RR, Emery VC; 11th Annual Meeting of the IHMF (International Herpes Management Forum). Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27–29 February 2004. *Herpes.* 2004;11:77-86.
15. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol.* 2008;41:237-241.
16. 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;14:1041-1049.

17. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, Grywacz M, Knight S, Griffiths PD. Quantitative effects of valacyclovir 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.
18. 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;11:889-893.
19. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS.* 2002;16:877-887.
20. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al.; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; Canadian Society of Transplantation. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transpl.* 2009;9:258-268.
21. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2002;2:155-167.
22. 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;5:218-227.
23. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
24. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
25. Mol CD, Arvai AS, Slupphau G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.
26. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
27. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
28. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc. Rev. 5.0 01/2023	Der er tilføjet amerikanske kliniske forsøgsdata. Afsnittet Varemærker og patenter er opdateret, herunder også linket. Afsnittet Teknisk support er tilføjet. Siden med harmoniserede symboler er opdateret. Opdateret til aktuelle økonomiske aktører. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.