

cobas[®] CMV

Kiekybinis nukleorūgščių tyrimas, atliekamas su cobas[®] 5800/6800/8800 sistemomis

Skirtas *in vitro* diagnostikai

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

Skirtas naudoti su cobas[®] 5800 sistema

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Skirtas naudoti su cobas[®] 6800/8800 sistemomis

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 arba

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 arba

P/N: 09051554190

Turinys

Paskirtis.....	5
Tyrimo santrauka ir paaiškinimas	5
Reagentai ir medžiagos	8
cobas® CMV reagentai ir kontrolės.....	8
cobas omni reagentai mėginiams paruošti.....	11
Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai	12
Reagentų tvarkymo cobas® 5800 sistemoje reikalavimai	12
Reagentų tvarkymo cobas® 6800/8800 sistemose reikalavimai	13
Papildomos medžiagos, reikalingos cobas® 5800 sistemoje.....	13
Papildomos medžiagos, reikalingos cobas® 6800/8800 sistemose	14
Reikalingi instrumentai ir programinė įranga.....	14
Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai	15
Įspėjimai ir atsargumo priemonės	15
Reagentų naudojimas.....	15
Gera laboratorinė praktika.....	16
Mėginių ėmimas, transportavimas ir laikymas	16
Mėginiai.....	16
Naudojimo instrukcijos.....	18
Procedūros pastabos	18
cobas® CMV tyrimo atlikimas cobas® 5800 sistemoje.....	18
cobas® CMV tyrimo atlikimas cobas® 6800/8800 sistemose.....	19
Rezultatai	20
Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas cobas® 5800 sistemoje.....	20
Kontrolės rezultatai cobas® 5800 sistemoje.....	20
Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas cobas® 6800/8800 sistemose.....	20
Rezultatų aiškinimas	21
Rezultatų aiškinimas cobas® 5800 sistemoje	22
Rezultatų aiškinimas cobas® 6800/8800 sistemose	22
Procedūros apribojimai	22

Neklinikinis našumo įvertinimas 23

Pagrindinės efektyvumo charakteristikos cobas® 6800/8800 sistemose.....	23
Aptikimo riba (LoD)	23
Linijinis intervalas.....	24
Tikslumas (laboratoriniai duomenys).....	25
Genotipo patvirtinimas.....	25
Vaistams atsparių CMV mėginių patvirtinimas.....	26
Specifiškumas	27
Analitinis specifiškumas	27
Analitinis specifiškumas – interferuojančios medžiagos.....	28
COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test efektyvumo koreliacija	30
Visos sistemos klaidų koeficientas.....	30
Kryžminis užteršimas.....	30

Klinikinio efektyvumo įvertinimas, atliktas cobas® 6800/8800 sistemose..... 31

Klinikinis atkartojamumas.....	31
Klinikinio efektyvumo įvertinimas: pacientų, kuriems buvo atliktas viso organo persodinimas (VOP), populiacija.....	33
Klinikinis sutapimas viso organo persodinimo (VOP) populiacijoje	34
Sutapimas gydymo pradžioje	34
Pabaigos analizė pagal dienas.....	36
Bendrasis sutapimas tarp skirtingų virusų kiekio lygių.....	39
Pacientų su viso organo persodiniu populiacijos metodų palyginimas.....	43
Tam tikrų virusų kiekio lygių paklaida.....	47
Vidutinis skirtumas tarp porinių mėginių	48
Leistinasis bendrasis skirtumas (LBS).....	49
Sutapimas su neigiamais mėginiais	52
Klinikinio efektyvumo įvertinimas: kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) populiacija	53
Klinikinis sutapimas KKLT populiacijoje.....	54
Pacientų su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija populiacijos metodų palyginimas.....	61
Išvados	71
Sistemų ekvivalentiškumas / sistemų palyginimas	71

Papildoma informacija	72
Pagrindinės tyrimo ypatybės	72
Ženklaai	73
Techninė parama.....	74
Gamintojas ir importuotojas	74
Prekių ženklai ir patentai.....	74
Autorių teisės	74
Šaltinių sąrašas.....	75
Dokumento leidimas.....	77

Paskirtis

cobas® CMV yra *in vitro* nukleino rūgščių amplifikacijos tyrimas citomegaloviruso (CMV) DNR kiekiui nustatyti žmogaus EDTA plazmoje.

cobas® CMV tyrimas skirtas padėti diagnozuoti ir gydyti CMV pacientams, kuriems buvo persodintas visas organas arba kuriems buvo atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Šis tyrimas šioje populiacijoje gali būti naudojamas norint nustatyti, ar reikia pradėti antivirusinį gydymą. Siekiant įvertinti viruso reakciją į gydymą, pacientams, gydomiems nuo CMV, galima atlikti serijinius DNR matavimus.

cobas® CMV rezultatai turi būti aiškinami atsižvelgiant į visus svarbius klinikinius ir laboratorinius duomenis.

Tyrimo santrauka ir paaiškinimas

Pagrindinė informacija

Žmogaus citomegalovirusas (CMV) – tai virusinis patogenas iš herpes virusų šeimos, randamas visame pasaulyje.^{1,2} Asmenims, kurių imuninė sistema nepažeista, CMV infekcija paprastai būna besimptomė, tačiau lizę sukeliančios infekcijos gali pasireikšti kaip ūminis, mononukleozę primenantis sindromas. Užsikrėtus CMV, jis latentinės būsenos visą gyvenimą išlieka organizme, tačiau kartais gali vėl tapti aktyvus. Mieloidinės periferinio kraujo vienbranduolės ląstelės (bet ne limfocitai) ir endotelio ląstelės yra pagrindinės CMV infekcijos vietos.³ Latentinės būsenos CMV išlieka žmogaus monocituose / makrofaguose.² Asmenys, kuriems yra latentinė infekcija ir nepasireiškia jokie simptomai, gali platinti šį virusą per kūno skysčius (šlapimą, seiles) ir užkrėsti kitus. Asmenims, kurių silpnas imunitetas, įskaitant naujagimius, transplantatų recipientus ir AIDS pacientus, sunkios pirminės CMV infekcijos arba latentinio CMV reaktyvacijos, dėl kurios didėja sergamumas ir mirštamumas, rizika yra didesnė.⁴ Sunkiomis formomis CMV liga pasireiškia kaip retinitas, poliradikulopatija, gastroenteritas, hepatitas, encefalitas, ezofagitas, enterokolitas, pankreatitas, nefritas, donorų organų atmetimas, pneumonitas ir CMV virusinis sindromas.^{5–7}

Dabartinės mūsų žinios apie kliniškai svarbias CMV ligos išsivystymo slenkstines vertes yra įgytos iš įvairių tyrimų, kurių metu buvo taikomos įvairios technologijos, tiriamos įvairios populiacijos ir siekiama įvairių vertinamųjų baigčių.^{8–13} Paprastai didesnis viruso kiekis yra glaudžiai siejamas su didesne CMV ligos išsivystymo rizika. Viremijos ir ligos santykis yra sigmoidinis, t. y. CMV ligos rizika pastebimai didėja CMV viruso kiekiui pasiekus kritinę slenkstinę ribą. Pavyzdžiui, naudojant laboratorijoje sukurtą pilno kraujo CMV DNR tyrimą kepenų transplantato recipientams tirti, kritinė slenkstinė riba buvo CMV DNR $\geq 5 \log_{10}$ kop./ml.¹¹ ŽIV/AIDS pacientų CMV DNR lygis gali būti koreliuojamas su CMV ligos rizika ir bendruoju mirštamumu.^{14–17}

Tačiau dabartiniai laboratorijose sukurti CMV DNR kiekybinio vertinimo metodai yra riboti dėl standartizuotų rezultatų trūkumo, dėl kurio galimi labai dideli skirtingose laboratorijose ir su skirtingais tyrimo rinkiniais atliekamų tyrimų rezultatų skirtumai.¹⁸ CMV DNR viruso kiekio nustatymo atkartojamumo patvirtinimas būtinas norint užtikrinti rezultatų nuoseklumą, kad būtų galima gydyti CMV užsikrėtusius pacientus. Pagal dabartines rekomendacijas, paremtas PGR tyrimų tikslumu, viruso kiekio serijinių matavimų pokyčiai turi būti bent trigubi ($0,5 \log_{10}$), kad tokius pokyčius būtų galima laikyti biologiškai reikšmingais. Kadangi skirtumai didžiausi esant mažai koncentracijai, viruso kiekio pokyčiai turi būti daugiau kaip penkeriopi ($0,7 \log_{10}$), kad titro vertės būtų artimos apatinei tyrimo kiekybinio vertinimo ribai ir juos būtų galima laikyti reikšmingais.¹⁰

Nors dėl tikslios slenkstinės vertės dar nesutariama dėl skirtumų tarp įvairių tyrimų, kritinės slenkstinės vertės samprata atrodo pagrįsta, o gamtos mokslų istorijos tyrimai parodė, kad aukštesnės viruso kiekio vertės koreliuoja su didesne CMV ligos išsivystymo rizika.^{8–12} Vienas tyrimas, kuriame buvo naudojamas COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR tyrimas, nustatė 2 000–5 000 kop./ml ligos prognostinę ribinę vertę kepenų transplantato recipientams su CMV seroteigiamu rezultatu.¹⁰

NAT tyrimų pagrindimas

Laboratoriniai metodai, kuriais diagnozuojama išplitusi žmogaus CMV infekcija ir jos sukelta aktyvi vidaus organų liga, be kita ko, gali būti viruso išskyrimas iš periferinio kraujo leukocitų kultūros (PKL), biopsijų histologija, serologiniai metodai, pp65 antigenemijos matavimas ir CMV DNR aptikimas polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu.¹⁹ Serologiniai tyrimai naudingi tik nustatant, ar pacientas jau užsikrėtęs CMV ir ar jam kyla šio viruso reaktyvacijos rizika. Pasėlio tyrimo metodai pasižymi prasta prognostine verte, ilgesne nei 48 val. rezultato gavimo trukme ir ribotu pritaikymu tiriant ir gydant pacientus, kurių silpnas imunitetas. pp65 antigenemijos tyrimas reikalauja intensyvaus darbo, o kraujas turi būti apdorotas per 6 valandas paėmus mėginį, nes laikant mažėja antigenemija.²⁰ pp65 tyrimą sudėtinga atlikti neutropenija sergantiems pacientams. Tiesioginis CMV DNR aptikimas tikralaikiais PGR metodais užtikrina platų dinaminį diapazoną, tikslumą ir didelį jautrumą.

Tyrimo paaiškinimas

cobas® CMV – tai kiekybinis tyrimas, atliekamas su sistemomis **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 ir **cobas®** 8800. Su **cobas®** CMV tyrimu galima aptikti ir kiekybiškai įvertinti CMV DNR užsikrėtusių pacientų EDTA plazmoje. Virusų kiekis nustatomas lyginant su ne CMV DNR kiekybiniu standartu (DNA-QS), kuris mėginių apdorojimo metu įvedamas į kiekvieną mėginį. DNA-QS veikia kaip vidinė kontrolė, skirta stebėti visam mėginio paruošimo ir PGR amplifikacijos procesui. Papildomai tyrime naudojamos trys išorinės kontrolės: teigiama didelio titro, teigiama mažo titro ir neigiama kontrolė. Stipriai teigiamos ir silpnai teigiamos kontrolės gaminamos skiedžiant ląstelių kultūros medžiagą, kuri titruojama pagal CMV PSO tarptautinį standartą. Kiekvieno amplifikacijos / aptikimo rinkinio partija yra kalibruota pagal CMV PSO tarptautinį standartą.

Procedūros principai

cobas® CMV tyrimas pagrįstas visiškai automatizuotu mėginių paruošimu (nukleorūgščių išskyrimu ir išgryninimu), po kurio atliekama PGR amplifikacija ir aptikimas. **cobas®** 5800 sistema sukurta kaip vienas integruotas instrumentas. **cobas®** 6800/8800 sistemos sudaro mėginių tiekimo modulis, perkėlimo modulis, apdorojimo modulis ir analizės modulis. Automatinis duomenų tvarkymas atliekamas **cobas®** 5800 ar **cobas®** 6800/8800 sistemos programine įranga, kuri visiems testams priskiria testų rezultatus: „tikslinis fragmentas neaptiktas“, „aptikta CMV DNR < LLoQ (apatinės kiekybinės ribos)“, „aptikta CMV DNR > LLoQ (viršutinės kiekybinės ribos)“ arba nurodant linijinio intervalo vertę „LLoQ < x < ULoQ“. Rezultatus galima tiesiogiai peržiūrėti sistemos ekrane, eksportuoti arba išspausdinti kaip ataskaitą.

Nukleorūgštys iš paciento mėginių ir pridėtų lambda DNA-QS molekulių išskiriama vienu metu. Apibendrinant virusų nukleorūgštys išskiriamos į mėginį pridėjus proteinazės ir lizės reagento. Laisvos nukleorūgštys prisijungia prie magnetinių stiklo dalelių silicio dioksido paviršiaus. Vėlesniame etape plovimo reagentais pašalinamos neprisijungusios medžiagos ir nešvarumai, pvz., denatūruoti baltymai, ląstelių liekanos ir galimi PGR inhibitoriai, o išgrynintos nukleorūgštys nuplaunamos nuo stiklo dalelių su eliacijos buferiniu tirpalu esant aukštai temperatūrai.

Atrankinė tiriamos nukleorūgšties amplifikacija iš mėginio gaunama naudojant tiriamam virusui specifinius tiesioginius ir atvirkštinius pradmenis, kurie parenkami labai konservatyviuose CMV DNR polimerazę koduojančio (UL54) geno regionuose. Atrankinė DNA-QS amplifikacija atliekama naudojant sekai specifinius tiesioginius ir atvirkštinius pradmenis, kurie parenkami taip, kad neturėtų homologijų su CMV genomu. Amplifikacijai naudojama aukštai temperatūrai atspari DNR polimerazė. Tiriamos ir DNA-QS sekos amplifikuojamos vienu metu, naudojant universalų PGR amplifikavimo protokolą su iš anksto nustatytais temperatūros etapais bei ciklų skaičiumi. Į pagrindinį mišinį įeina deoksiuridino trifosfatas (dUTP), o ne deoksitimidino trifosfatas (dTTP), kuris inkorporuojamas į naujai susintetintą DNR (amplifikacijos produktą).^{21–23} AmpErase fermentas, įdėtas į PGR mišinį pirmojo terminio ciklo metu, pašalina bet kokius užteršiančius amplifikacijos produktus iš ankstesnių PGR procesų. Tačiau nauji susiformavę amplifikacijos produktai nepašalinami, kadangi AmpErase fermentas tampa neaktyvus aukštesnėje nei 55 °C temperatūroje.

cobas® CMV pagrindiniame mišinyje yra vienas aptikimo zondas, specifinis CMV tiriamosioms sekoms, ir vienas – DNA-QS. Zondai yra pažymėti sekos taikiniais specifiniais fluorescuojančiais reporteriniais dažais, leidžiančiais vienu metu aptikti CMV taikinį ir DNA-QS dviejuose skirtinguose tiksliniuose kanaluose.^{24, 25} Nepažeistų zondu fluorescencinį signalą slopina slopinamasis dažas. Vykstant PGR amplifikacijai, zondas prisijungia prie specifinių viengrandės DNR taikinių ir suskaidomas dėl DNR polimerazės 5'–3' nukleazinio aktyvumo, todėl slopiklis atskiriamas nuo reporterinio dažo ir sugeneruojamas fluorescencinis signalas. Su kiekvienu PGR ciklu sukuriami vis daugiau suskaidytų zondu ir stiprėja kaupiamasis reporterinio dažo signalas. PGR produktai aptinkami ir atskiriami realiuoju laiku išmatuojant atpalaiduotų virusų taikinių ir DNA-QS reporterinių dažų fluorescenciją.

Reagentai ir medžiagos

cobas® CMV reagentai ir kontrolės

Su cobas® CMV pateikiamos medžiagos nurodytos 1 lentelėje. Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos nurodytos nuo 2 lentelės iki 4 lentelės, 8 lentelėje iki 9 lentelėje.

Informacijos apie gaminio keliamus pavojus žr. skyriuose **Reagentai ir medžiagos** bei **Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai**.

1 lentelė. cobas® CMV (CMV)

Laikyti 2–8 °C temperatūroje
192 tyrimų kasetė (P/N 09040897190)

Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje 192 tyrimų
Proteinazės tirpalas (PASE)	Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, kalcio chloridas, kalcio acetatas, 8 % proteinazė, glicerolis EUH210: Saugos duomenų lapą galima gauti paprašius. EUH208: Sudėtyje yra subtilizino. Gali sukelti alerginę reakciją.	22,3 ml
DNR kiekybinis standartas (DNA-QS)	Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ne CMV kilmės DNR konstruktas, kuriame nėra CMV specifinio pradžios prisijungimo sekos ir unikalia zondo jungties vieta (neinfekcinė DNR), < 0,002 % poli-rA RNR (sintetinė), < 0,1 % natrio azidas	21,2 ml
Eliucijos buferinis tirpalas (EB)	Tris buferinis tirpalas, 0,2 % metil-4 hidroksibenzoatas	21,2 ml
Pagrindinio mišinio 1 reagentas (MMX-R1)	Mangano acetatas, kalio hidroksidas, < 0,1 % natrio azidas	7,5 ml
CMV pagrindinio mišinio 2 reagentas (CMV MMX-R2)	Tricino buferinis tirpalas, kalio acetatas, < 18 % dimetilsulfoksidas, glicerolis, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% CMV geno pradžios ir geno pabaigos pradmenys, < 0,01 % kiekybinio standarto tiesioginiai ir atvirkštiniai pradmenys, < 0,01 % fluorescencine žyme pažymėti oligonukleotidų zondai, specifiniai CMV ir CMV kiekybiniam standartui, < 0,01 % oligonukleotidinis aptameras, < 0,01 % Z05D DNR polimerazė, < 0,10 % fermentas AmpErase (uracil-N-glikozilazė) (mikrobinės kilmės), < 0,1 % natrio azidas	9,7 ml

2 lentelė. cobas® CMV Control Kit**(CMV CTL)**

Laikyti 2–8 °C

Skirtas naudoti su **cobas®** 5800 sistema (P/N 09040919190)Skirtas naudoti su **cobas®** 6800/8800 sistemomis (P/N 07001037001 ir P/N 09040919190)

Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas*
CMV žemo lygmens teigiama kontrolė (CMV L(+))C)	< 0,001 % sintetinė (plazmidės) CMV DNR, įkapsuliuota lambda bakteriofago apvalkalo baltyme, įprasta žmogaus kraujo plazma, CMV DNR, neaptinkama PGR metodais 0,1 % ProClin® 300 konservantas**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. H412: Kenksminga vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 55965-84-9 Reakcijos masė: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1).
CMV aukšto lygmens teigiama kontrolė (CMV H(+))C)	< 0,001 % sintetinė (plazmidės) CMV DNR, įkapsuliuota lambda bakteriofago apvalkalo baltyme, įprasta žmogaus kraujo plazma, CMV DNR, neaptinkama PGR metodais 0,1 % ProClin® 300 konservantas**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. H412: Kenksminga vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 55965-84-9 Reakcijos masė: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1).

* Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

** Pavojinga medžiaga.

09198997001-01LT

Doc Rev. 3.0

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

Laikyti 2–8 °C temperatūroje

Skirtas naudoti su **cobas®** 5800 sistema (P/N 09051554190)Skirtas naudoti su **cobas®** 6800/8800 sistemomis (P/N 07002220190 ir P/N 09051554190)

Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas*
Įprastos žmogaus kraujo plazmos neigiama kontrolė (NHP-NC)	Įprasta žmogaus kraujo plazma, nereaktyvi pagal licencijuotus HCV antikūnų, ŽIV-1/2 antikūnų, HBsAg, HBc antikūnų tyrimus; ŽIV-1 RNR, ŽIV-2 RNR, HCV RNR ir HBV DNR neaptinkama PGR metodais < 0,1 % ProClin® 300 konservantas**	16 ml (16 × 1 ml)	  ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerosolio. P272: Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 55965-84-9 Reakcijos masė: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1).

* Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

** Pavojinga medžiaga.

cobas omni reagentai mėginiams paruošti

4 lentelė. cobas omni reagentai mėginiams paruošti

Reagentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas*
cobas omni MGP Reagent (MGP) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetinės stiklo dalelės, Tris buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4-hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	480 tyrimų	Netaikoma
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4-hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	4 × 875 ml	Netaikoma
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (masė / masė) guanidino tiocianatas**, 5 % (masė / tūris) polidokanolis**, 2 % (masė / tūris) ditiotreitolis, natrio citrato dihidratas EUH032: Kontaktuojama su rūgštimis išskiria labai toksiškas dujas.	4 × 875 ml	 PAVOJINGA H302 + H332: Kenksminga prarijus arba įkvėpus. H314: Smarkiai nudegina odą ir pažeidžia akis. H412: Kenksminga vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Mūvėti apsaugines pirštines / dėvėti apsauginius drabužius / naudoti akių (veido) apsaugos priemones. P303 + P361 + P353: PATEKUS ANT ODOS (arba plaukų): nusivilkite visus užterštus drabužius. Nuplaukite odą vandeniu. P304 + P340 + P310: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P305 + P351 + P338 + P310: PATEKUS Į AKIS: kelias minutes atsargiai plauti vandeniu. Išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra ir jeigu lengvai galima tai padaryti. Toliau plauti akis. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. 593-84-0 Guanidinio tiocianatas 9002-92-0 Polidokanolis 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutanas-2,3-diolis
cobas omni Wash Reagent (WASH) Laikyti 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natrio citrato dihidratas, 0,1 % metil-4-hidroksibenzoatas	4,2 l	Netaikoma

* Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

** Pavojinga medžiaga ar mišinys.

09198997001-01LT

Doc Rev. 3.0

11

Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai

Reagentai turi būti laikomi ir naudojami, kaip nurodyta 5 lentelėje, 6 lentelėje ir 7 lentelėje.

Kai reagentai neįkelti į **cobas® 5800** sistemą arba **cobas® 6800/8800** sistemas, juos laikykite atitinkamoje temperatūroje, nurodytoje 5 lentelėje.

5 lentelė. Reagentų laikymas (kai reagentas nėra sistemoje)

Reagentai	Laikymo temperatūra
cobas® CMV	2–8 °C
cobas® CMV Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Reagentų tvarkymo cobas® 5800 sistemoje reikalavimai

Į **cobas® 5800** sistemą įkelti reagentai laikomi tinkamoje temperatūroje, o jų galiojimo laiką stebi sistema. Sistema leidžia naudoti reagentus, tik jei laikomasi visų 6 lentelėje nurodytų sąlygų. Sistema automatiškai neleidžia naudoti nebegaliojančių reagentų. 6 lentelė padeda naudotojui suprasti reagentų naudojimo sąlygas, taikomas **cobas® 5800** sistemai.

6 lentelė. Reagentų galiojimo sąlygos, taikomos **cobas® 5800** sistemoje

Reagentai	Rinkinio galiojimo laiko pabaiga	Atidaryto rinkinio stabilumas	Tyrimo atlikimų skaičius, kiek kartų galima naudoti šį rinkinį	Buvimo prietaiso viduje stabilumas
cobas® CMV	Galiojimo laikas nepraėjo	90 dienų nuo pirmojo naudojimo	Daugiausia 40 tyrimo atlikimų	Daugiausia 36 d.**
cobas® CMV Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma*	Netaikoma	Daugiausia 36 d.**
cobas® NHP Negative Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma*	Netaikoma	Daugiausia 36 d.**
cobas omni Lysis Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni MGP Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Specimen Diluent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Wash Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma

* Vienkartinio naudojimo reagentai.

** Laikas matuojamas nuo pirmo karto, kai reagentas buvo įkeltas į **cobas® 5800** sistemą.

Reagentų tvarkymo cobas® 6800/8800 sistemose reikalavimai

Į cobas® 6800/8800 sistemas įkelti reagentai laikomi tinkamoje temperatūroje, o jų galiojimo laiką stebi sistema. cobas® 6800/8800 sistemos leidžia naudoti reagentus, tik jei laikomasi visų 7 lentelėje nurodytų sąlygų. Sistema automatiškai neleidžia naudoti nebegaliojančių reagentų. 7 lentelė padeda naudotojui suprasti reagentų naudojimo sąlygas, taikomas cobas® 6800/8800 sistemoms.

7 lentelė. Reagentų galiojimo sąlygos, taikomos cobas® 6800/8800 sistemų

Reagentai	Rinkinio galiojimo laiko pabaiga	Atidaryto rinkinio stabilumas	Tyrimo atlikimų skaičius, kiek kartų galima naudoti šį rinkinį	Buvimo prietaiso viduje stabilumas (bendras buvimo prietaise (ne šaldytuve) laikas)
cobas® CMV	Galiojimo laikas nepraėjo	90 dienų nuo pirmojo naudojimo	Daugiausia 40 tyrimo atlikimų	Daugiausia 40 val.
cobas® CMV Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma*	Netaikoma	Daugiausia 8 val.
cobas® NHP Negative Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma*	Netaikoma	Daugiausia 10 val.
cobas omni Lysis Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni MGP Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Specimen Diluent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Wash Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo**	Netaikoma	Netaikoma

* Vienkartinio naudojimo reagentas.

** Laikas matuojamas nuo pirmo karto, kai reagentas buvo įkeltas į cobas® 6800/8800 sistemas.

Papildomos medžiagos, reikalingos cobas® 5800 sistemoje

8 lentelė. Medžiagos ir reikmenys, skirti naudoti cobas® 5800 sistemoje

Medžiaga	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
CORE TIPS antgalis su filtru, 1 ml	04639642001
CORE TIPS antgalis su filtru, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Kietųjų atliekų maišas arba Kietųjų atliekų maišas su įdėklu	07435967001 arba 08030073001

Papildomos medžiagos, reikalingos cobas® 6800/8800 sistemose

9 lentelė. Medžiagos ir reikmenys, skirti naudoti cobas® 6800/8800 sistemose

Medžiaga	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
Kietųjų atliekų maišas ir kietųjų atliekų konteineris arba Kietųjų atliekų maišas su įdėklų ir rinkinio stalčius	07435967001 ir 07094361001 arba 08030073001 ir 08387281001

Reikalingi instrumentai ir programinė įranga

cobas® 5800 instrumente reikia įdiegti **cobas® 5800** sistemos programinę įrangą ir **cobas® CMV** analizės paketą, skirtą **cobas® 5800** sistemai. **cobas® 5800** sistemai skirta duomenų valdymo programinė įranga ir kompiuteris bus pateikti su sistema.

Instrumente (-uose) turi būti įdiegta **cobas® 6800/8800** programinė įranga ir **cobas® CMV** analizės paketas. Instrument Gateway (IG) serveris bus pateiktas su sistema.

10 lentelė. Instrumentai

Įranga	P/N
cobas® 5800 sistema	08707464001
cobas® 6800 sistema (judantis variantas)	05524245001 ir 06379672001
cobas® 6800 sistema (fiksotas variantas)	05524245001 ir 06379664001
cobas® 8800 sistema	05412722001
Mėginių tiekimo modulis	06301037001

Papildomą informaciją žr. **cobas® 5800** sistemos arba **cobas® 6800/8800** sistemų naudotojo pagalbiniame medžiagoje ir (arba) naudotojo vadove.

Pastaba. Išsamesnės analizatoriuose tinkamų naudoti pirminių ir antrinių mėginių mėgintuvėlių, mėginių stovelių, stovelių užsikimšusiems antgalams bei stovelių padėklų užsakymo sąrašo teiraukitės vietos Roche atstovo.

Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir bet kuriam tyrimui, šiam tyrimui tinkamai atlikti reikalinga gera laboratorinė praktika. Dėl didelio šio tyrimo jautrumo reikia imtis atsargumo priemonių, kad nebūtų užteršti reagentai ir amplifikacijos mišiniai.

- Skirta tik *in vitro* diagnostikai.
- **cobas®** CMV nebuvo patvirtintas naudoti kaip atrankinis tyrimas CMV aptikti kraujyje arba kraujo produktuose.
- Su visais pacientų mėginiais turėtų būti elgiamasi taip, lyg jie būtų užkrečiami, atliekant tinkamas laboratorines procedūras, nurodytas Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ir CLSI dokumente M29-A4.^{26, 27} Šią procedūrą turi atlikti tik darbuotojai, gebantys naudoti **cobas®** CMV ir **cobas®** 5800/6800/8800 sistemas.
- Visas iš žmogaus išskirtas medžiagas reikia laikyti potencialiai užkrečiamomis, todėl reikia taikyti universalias atsargumo priemones. Jei medžiaga išsipila, nedelsdami dezinfekuokite šviežiai paruoštu 0,6 % natrio hipochlorito tirpalu, sumaišytu su distiliuotu ar dejonizuotu vandeniu (buityje naudojamą baliklį atskiedę santykiu 1:10) arba vadovaukitės atitinkamomis vietinėmis procedūromis.
- Į **cobas®** CMV Control Kit ir **cobas®** NHP Negative Control Kit įeina plazma, gauta iš žmogaus kraujo. PGR metodais buvo tiriama pirminė medžiaga, ir CMV DNR pėdsakų aptikta nebuvo. Nėra žinomų tyrimo metodų, galinčių visiškai užtikrinti, kad produktai, išskirti iš žmogaus kraujo, neperduos infekcijos.
- **Neužšaldykite pirminiuose mėgintuvėliuose laikomų pilno kraujo ar kitų mėginių.**
- Norėdami užtikrinti didžiausią tyrimo efektyvumą, naudokite tik pateikiamus arba nurodytus reikalingus reikmenis.
- Saugos duomenų lapus (SDS) galite gauti iš vietinio Roche atstovo.
- Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, kruopščiai atlikite procedūras ir laikykitės pateiktų rekomendacijų. Bet koks nukrypimas nuo procedūrų ir rekomendacijų gali turėti įtakos optimaliam tyrimo atlikimui.
- Jei naudojant ir apdorojant mėginius nebus imtasi apsaugos priemonių dėl mėginių kryžminio užteršimo, galima gauti klaidingai teigiamus rezultatus.
- Jeigu naudojant šį tyrimą pasitaikytų rimtų incidentų, praneškite apie juos vietinei kompetentingai įstaigai.

Reagentų naudojimas

- Visus reagentus, kontrolines medžiagas ir mėginius naudokite laikydamiesi geros laboratorinės praktikos, kad išvengtumėte mėginių ar kontrolinių medžiagų pernašos.
- Prieš naudodami apžiūrėkite kiekvieną reagentų kasetę, skiediklį, lizės reagentą ir plovimo reagentą, kad įsitikintumėte, jog nėra pratekėjimo požymių. Jei pastebėjote kokių nors skysčio pratekėjimo žymių, tos medžiagos tyrimams nenaudokite.
- Į **cobas omni** Lysis Reagent įeina guanidino tiocianatas – galimai pavojinga cheminė medžiaga. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų.
- **cobas®** CMV tyrimų rinkiniuose, **cobas omni** MGP reagente ir **cobas omni** mėginio skiediklyje yra konservanto natrio azido. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų. Išpylę kurį nors reagentą, prieš valydami sausu audiniu, pirmiausia praskieskite išsipylusį reagentą.

- Saugokitės, kad **cobas omni** Lysis Reagent, kuriame yra guanidino tiocianato, neturėtų sąlyčio su natrio hipochlorito (baliklio) tirpalu. Toks mišinys gali išskirti labai nuodingas dujas.
- Visas medžiagas, kurios lietsi su mėginiais ir reagentais, išmeskite pagal šalies ir vietines taisykles.

Gera laboratorinė praktika

- Nepipetuokite burna.
- Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite nustatytoje darbo vietoje.
- Dirbdami su mėginiais ir reagentais, mėvėkite laboratorines pirštines bei apsirenkite specialiais laboratoriniais drabužiais ir naudokite apsauginius akinius. Pirštines keiskite tarp mėginių, **cobas®** CMV rinkinių ir **cobas omni** reagentų apdorojimų, kad būtų išvengta užteršimo. Venkite pirštinių užteršimo, dirbdami su mėginiais ir kontrolinėmis medžiagomis.
- Baigę dirbti su mėginiais bei rinkinio reagentais ir nusimovę pirštines, kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Švariai nuvalykite ir dezinfekuokite visus laboratorijos darbo vietų paviršius, naudodami šviežiai paruoštą 0,6 % natrio hipochlorito tirpalą, sumaišytą su distiliuotu ar dejonizuotu vandeniu (buityje naudojamą baliklį atskiedę santykiu 1:10). Tada nušluostykite paviršių 70 % etanolio.
- Jei ant **cobas®** 5800/6800/8800 analizatoriaus išsilieja skysčio, vadovaudamiesi **cobas®** 5800 arba **cobas®** 6800/8800 sistemų naudotojo pagalbiniame medžiagoje ir (arba) naudotojo vadove pateiktais nurodymais tinkamai nuvalykite analizatoriaus (-ų) paviršių ir pašalinkite jo kenksmingumą.

Mėginių ėmimas, transportavimas ir laikymas

PASTABA. Visus mėginius ir kontrolines medžiagas naudokite kaip galimai užkrečiamas medžiagas.

Visus mėginius laikykite nurodytoje temperatūroje.

Aukšta temperatūra turi įtakos mėginių stabilumui.

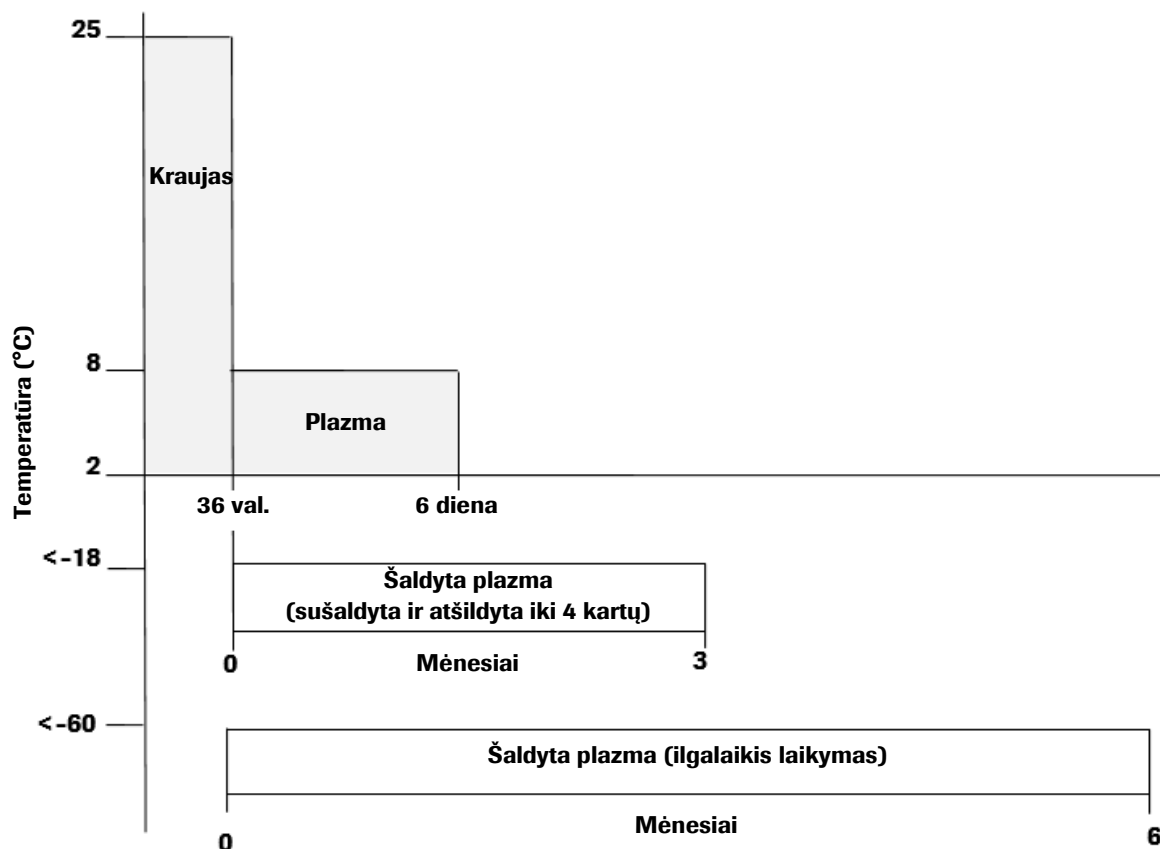
Jeigu naudojate užšaldytus mėginius antriniuose mėgintuvėliuose, palikite mėginius kambario temperatūroje (15–30 °C), kol visiškai atitirps, tada trumpai pamaišykite (pvz., sukurine kratykle 3–5 sekundes) ir centrifuguokite, kad surinktumėte visą mėginio turį mėgintuvėlio apačioje.

Mėginiai

- Pilno kraujo mėginiai turi būti surenkami BD Vacutainer® PPT™ plazmos paruošimo mėgintuvėliuose, skirtuose molekulinės diagnostikos tyrimo metodams, arba steriliuose mėgintuvėliuose, naudojant EDTA kaip antikoagulantą. Vadovaukitės mėginiam surinkti naudojamų mėgintuvėlių gamintojo instrukcijomis. Žr. 1 pav.
- Pilną kraują, paimtą BD Vacutainer® PPT™ plazmos paruošimo mėgintuvėliuose, skirtuose molekulinės diagnostikos tyrimo metodams, arba sterilius mėgintuvėlius, naudojant EDTA kaip antikoagulantą, prieš paruošiant plazmą galima laikyti ir (arba) transportuoti 2–25 °C temperatūroje ne ilgiau nei 36 valandas. Centrifuguoti reikia laikantis gamintojo instrukcijų.
- Plazmos mėginius per 24 val. nuo paėmimo atskirtus nuo viso kraujo galima laikyti ir (arba) transportuoti iki 6 parų 2–8 °C temperatūroje arba iki 12 savaičių –20 ± 2 °C temperatūroje. Laikant ilgiau, iki 6 mėnesių, rekomenduojama laikyti –75 ± 15 °C temperatūroje.
- Plazmos mėginiai yra stabilūs po keturių užšaldymo ir atitirpinimo ciklų, jei laikomi ≤ –18 °C temperatūroje.

- Jei mėginiai bus gabenami, juos reikia supakuoti ir sužymėti pagal taikomas šalies ir (arba) tarptautines mėginių ir etiologinių medžiagų transportavimo taisykles.

1 pav. Mėginio laikymo sąlygos



Pastaba. Pilną kraują, paimtą BD Vacutainer® PPT™ plazmos paruošimo mėgintuvėliuose, skirtuose molekulinės diagnostikos tyrimo metodams, arba steriliuose mėgintuvėliuose, naudojant EDTA kaip antikoagulantą, prieš paruošiant plazmą galima laikyti ir (arba) transportuoti 2–25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 36 valandas; paskui atskirtos plazmos nebegalima laikyti, ją reikia iš karto analizuoti.

Naudojimo instrukcijos

Procedūros pastabos

- **cobas®** CMV tyrimo reagentų, **cobas®** CMV Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit ar **cobas omni** reagentų nenaudokite pasibaigus galiojimo laikui.
- Pakartotinai nenaudokite vienkartinį priemonių. Jos yra skirtos vienkartiniam naudojimui.
- Informaciją apie tinkamą instrumentų priežiūrą žr. **cobas®** 5800 sistemos arba **cobas®** 6800/8800 sistemų naudotojo pagalbinėje medžiagoje ir (arba) naudotojo vadove.

cobas® CMV tyrimo atlikimas cobas® 5800 sistemoje

cobas® CMV tyrimą galima atlikti su mažiausiu 525 µl mėginio tūriu, iš kurio apdorojama 350 µl, kai naudojamas **cobas omni** antrinis mėgintuvėlis. Tyrimo atlikimo procedūra išsamiai aprašyta **cobas®** 5800 sistemos naudotojo pagalbinės medžiagos ir (arba) naudotojo vadove. 2 pav. pateikta šios procedūros santrauka.

2 pav. cobas® CMV tyrimo procedūra cobas® 5800 sistemoje

1	Prisijunkite prie sistemos
2	Mėginių įdėjimas į sistemą • Įdėkite mėginių stovelius į sistemą • Sistema paruošiama automatiškai • Nustatykite tyrimus
3	Kai sistema parągins, įdėkite reagentus ir reikmenis • Įdėkite konkretaus tyrimo reagentų kasetę (-es) • Įdėkite kontrolinius mažuosius stovelius • Įdėkite apdorojimo antgalius • Įdėkite eliucijos antgalius • Įdėkite apdorojimo plokšteles • Įdėkite skystųjų atliekų plokšteles • Įdėkite amplifikacijos plokšteles • Įdėkite MGP kasetę • Papildykite mėginio skiediklį • Papildykite lizės reagentą • Papildykite plovimo reagentą
4	Paleiskite tyrimą naudotojo sąsajoje pasirinkę apdorojimo paleidimo mygtuką; visi kiti tyrimai bus paleidžiami automatiškai, nebent būtų atidėti rankiniu būdu
5	Peržiūrėkite ir eksportuokite rezultatus
6	Jeigu reikia, mėginių mėgintuvėlius, atitinkančius minimalaus mėginio kiekio reikalavimus, išimkite, užkimškite ir palikite būsimiems tyrimams Išvalykite instrumentą • Išimkite tuščius kontrolinius mažuosius stovelius • Išimkite tuščią (-ias) konkretaus tyrimo reagentų kasetę (-es) • Ištuštinkite amplifikacijos plokštelių stalčių • Ištuštinkite skystąsias atliekas • Ištuštinkite kietąsias atliekas

cobas® CMV tyrimo atlikimas cobas® 6800/8800 sistemose

cobas® CMV tyrimą galima atlikti su mažiausiu 525 µl mėginio tūriu, iš kurio apdorojama 350 µl, kai naudojamas cobas omni antrinis mėgintuvėlis. Tyrimo atlikimo procedūra išsamiai aprašyta cobas® 6800/8800 sistemų naudotojo pagalbinės medžiagos ir (arba) naudotojo vadove. 3 pav. pateikta šios procedūros santrauka.

3 pav. cobas® CMV tyrimo procedūra cobas® 6800/8800 sistemose

1	Prisijunkite prie sistemos Spauskite „Start“, kad sistema būtų paruošta Nustatykite tyrimus
2	Kai sistema paragins, įdėkite reagentus ir reikmenis • Įdėkite konkretaus tyrimo reagentų kasetę • Įdėkite kontrolinių medžiagų kasetes • Įdėkite pipečių antgalius • Įdėkite apdorojimo plokšteles • Įdėkite MGP reagentą • Įdėkite amplifikacijos plokšteles • Papildykite mėginio skiediklį • Papildykite lizės reagentą • Papildykite plovimo reagentą
3	Mėginių įdėjimas į sistemą • Mėginių stovelius ir antgalių su krešuliais stovelius sudėkite į mėginių tiekimo modulį • Patvirtinkite, kad mėginiai buvo priimti į perkėlimo modulį
4	Tyrimą pradėkite vykdyti naudotojo sąsajoje pasirinkdami mygtuką „Start manually“ arba jis bus automatiškai pradėtas po 120 minučių arba įkėlus pilną mėginių grupę
5	Peržiūrėkite ir eksportuokite rezultatus
6	Jeigu reikia, mėginių mėgintuvėlius, atitinkančius minimalaus mėginio kiekio reikalavimus, išimkite, užkimškite ir palikite būsimiems tyrimams Išvalykite instrumentą • Išimkite tuščias kontrolinių medžiagų kasetes • Ištuštinkite amplifikacijos plokštelių stalčių • Ištuštinkite skystąsias atliekas • Ištuštinkite kietąsias atliekas

Rezultatai

cobas® 5800 ir **cobas® 6800/8800** sistemos automatiškai nustato CMV DNR koncentraciją mėginiuose ir kontrolėse. CMV DNR koncentracija nurodoma tarptautiniais vienetais mililitre (TV/ml).

Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas **cobas® 5800** sistemoje

- Ne rečiau kaip kas 72 val. ir kiekvienoje partijoje apdorojama viena neigiama kontrolė [(-) C] ir dvi teigiamos kontrolės: silpnai teigiama kontrolė [CMV L(+)C] ir stipriai teigiama kontrolė [CMV H(+)C]. Teigiamą ir (arba) neigiamą kontroles galima suplanuoti dažniau, atsižvelgiant į laboratorijos procedūras ir (arba) vietinius reikalavimus.
- **cobas® 5800** sistemos programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje patikrinkite žymas ir su jomis susijusius rezultatus, kad užtikrintumėte rezultatų patikimumą.

cobas® 5800 programinė įranga rezultatų nevertinamumą automatiškai nustato pagal neigiamų arba teigiamų kontrolių klaidas.

PASTABA. **cobas® 5800** sistema bus pristatyta su standartine nuostata, pagal kurią kiekvieną kartą atliekant tyrimus bus atliekamos ir kontrolės (teigiamos ir neigiamos), tačiau galima nustatyti ir retesnę grafiką, pavyzdžiui, kas 72 valandas, atsižvelgiant į laboratorijos procedūras ir (arba) vietinius reikalavimus. Daugiau informacijos teiraukitės Roche techninės priežiūros specialisto ir (arba) Roche klientų techninės pagalbos skyriaus.

Kontrolės rezultatai **cobas® 5800** sistemoje

Kontrolės rezultatai rodomi **cobas® 5800** programinės įrangos programėlėje „Controls“ (Kontrolės).

- Kontrolės būna pažymėtos „Valid“ (Vertinamas) stulpelyje „Control result“ (Kontrolės rezultatas), jeigu visi kontrolės taikiniai pažymėti kaip vertinami. Kontrolės būna pažymėtos „Invalid“ (Nevertinamas) stulpelyje „Control result“, jeigu visi arba bent vienas kontrolės taikinyss yra nevertinamas.
- Kaip „Invalid“ pažymėtos kontrolės būna paženklintos stulpelyje „Flags“ (Žymos). Daugiau informacijos, kodėl kontrolė pažymėta kaip nevertinama, įskaitant informaciją apie žymą, rodoma detaliame rodinyje.
- Jeigu viena iš teigiamų kontrolių yra nevertinama, pakartokite visų teigiamų kontrolių ir visų susijusių mėginių tyrimą. Jeigu neigiama kontrolė yra nevertinama, pakartokite visų kontrolių ir visų susijusių mėginių tyrimą.

Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas **cobas® 6800/8800** sistemose

- Kiekvienoje partijoje apdorojama viena neigiama kontrolė [(-) C] ir dvi teigiamos kontrolės: silpnai teigiama kontrolė [CMV L(+)C] ir stipriai teigiama kontrolė [CMV H(+)C].
- **cobas® 6800/8800** programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje patikrinkite žymas ir su jomis susijusius rezultatus, kad užtikrintumėte grupės rezultatų patikimumą.
- Partija yra vertinama, jeigu ties visomis trimis kontrolėmis – viena neigiama ir dviem teigiamomis – nėra žymų: CMV L(+)C, CMV H(+)C. Neigiamos kontrolės rezultatas rodomas kaip (-) C, silpnai ir stipriai teigiamos kontrolės rezultatas rodomas kaip CMV L(+)C ir CMV H(+)C.

Pagal neigiamų ir teigiamų kontrolių klaidas rezultatų nevertinamumą automatiškai nustato **cobas® 6800/8800** programinė įranga.

Kontrolės žymos cobas® 6800/8800 sistemose

11 lentelė. Neigiamų ir teigiamų kontrolių žymos

Neigiama kontrolė	Žyma	Rezultatas	Aiškinimas
(-) C	Q02 (Kontrolinės partijos klaida)	Invalid	Nevertinamas rezultatas arba neigiamos kontrolės suskaičiuotas titro rezultatas nėra neigiamas.
Teigiama kontrolė	Žyma	Rezultatas	Aiškinimas
CMV L (+) C	Q02 (Kontrolinės partijos klaida)	Invalid	Nevertinamas rezultatas arba silpnai teigiamos kontrolės apskaičiuotas titro rezultatas yra už priskirtos skalės ribų.
CMV H (+) C	Q02 (Kontrolinės partijos klaida)	Invalid	Nevertinamas rezultatas arba stipriai teigiamos kontrolės apskaičiuotas titro rezultatas yra už priskirtos skalės ribų.

Jei grupė nevertinama, pakartokite visos partijos, įskaitant mėginius ir kontroles, tikrinimą.

Rezultatų aiškinimas

Kad grupė būtų tinkama vertinti, patikrinkite, ar **cobas® 5800** ir **cobas® 6800/8800** sistemų programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitose prie kiekvieno atskiro mėginio nėra žymų. Rezultatai turi būti aiškinami tokiu būdu:

- Vertinamą grupę gali sudaryti ir vertinami, ir nevertinami mėginių rezultatai.

12 lentelė. Tiksliniai rezultatai ir atskirų tikslinių rezultatų aiškinimas

Rezultatai	Aiškinimas
Target Not Detected	CMV DNR neaptikta. Rezultatai rodomi taip: „CMV not detected“.
< Titer Min	Apskaičiuota titro reikšmė mažesnė nei tyrimo apatinė kiekybinė riba (LLoQ). Rezultatai rodomi taip: „CMV detected, less than (Titer Min)“. Min. titras = 34,5 TV/ml
Titer	Suskaičiuotas titras patenka į tyrimo linijinį intervalą – didesnis už min. titrą arba jam lygus ir mažesnis už maks. titrą arba jam lygus. Rezultatai rodomi taip: „(Titer) of CMV detected“.
> Titer Max ^a	Apskaičiuota titro reikšmė didesnė nei tyrimo viršutinė kiekybinė riba (ULoQ). Rezultatai rodomi taip: „CMV detected, greater than (Titer Max)“. Maks. titras = 1,0E+07 TV/ml

^a Mėginio rezultatas „> Titer Max“ reiškia, kad aptikti CMV teigiami mėginiai, kurių titro reikšmė yra didesnė už viršutinę kiekybinę ribą (ULoQ). Jei reikia kiekybinių rezultatų, pradinį mėginį reikia atskiesti neigiamą CMV žmogaus kraujo EDTA plazma ir tyrimą pakartoti. Gauti rezultatai dauginami iš atskiedimo koeficiento.

Rezultatų aiškinimas cobas® 5800 sistemoje

Mėginių tyrimo rezultatai rodomi **cobas® 5800** programinės įrangos programėlėje „Results“ (Rezultatai).

Kad kontrolės grupė būtų vertinama, patikrinkite, ar **cobas® 5800** programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje prie kiekvieno atskiros mėginio nėra žymų. Rezultatai turi būti aiškinami tokiu būdu:

- Mėginiai, susiję su vertinama kontrolės grupe, stulpelyje „Control result“ (Kontrolės rezultatas) rodomi kaip „Valid“ (Vertinamas), jeigu visi kontrolės taikinių rezultatai yra vertinami. Mėginiai, susiję su nevertinama kontrolės grupe, stulpelyje „Control result“ rodomi kaip „Invalid“ (Nevertinamas), jeigu visi kontrolės taikinių rezultatai yra nevertinami.
- Jeigu susijusios mėginio rezultato kontrolės yra nevertinamos, mėginio rezultatas bus paženklintas specialia žyma:
 - Q05D: dėl nevertinamos teigiamos kontrolės nepavyko patvirtinti rezultatų
 - Q06D: dėl nevertinamos neigiamos kontrolės nepavyko patvirtinti rezultatų
- Individualių mėginių vertės stulpelyje „Results“ (Rezultatai) turėtų būti aiškinamos, kaip parodyta 12 lentelėje.
- Jeigu bent vienas mėginio taikiny pasymėtas kaip „Invalid“ (Nevertinamas), **cobas® 5800** programinėje įrangoje stulpelyje „Flags“ (Žymos) atsiranda žyma. Daugiau informacijos, kodėl mėginio taikiny (-iai) pasymėtas (-i) kaip nevertinamas (-i), įskaitant informaciją apie žymą, rodoma detaliame rodinyje.

Rezultatų aiškinimas cobas® 6800/8800 sistemose

Kad grupė būtų vertinama, patikrinkite, ar **cobas® 6800/8800** sistemų programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje prie kiekvieno atskiros mėginio nėra žymų. Rezultatai turi būti aiškinami tokiu būdu:

- Mėginiai stulpelyje „Valid“ (Vertinamas) pažymėti „Yes“ (Taip), jei visi tiksliniai rezultatai yra vertinami. Jei mėginiai stulpelyje „Valid“ (Vertinamas) pažymėti „No“ (Ne), gali prireikti papildomo paaiškinimo ir veiksmų.
- Atskirų mėginių tyrimo rezultatų vertės turėtų būti aiškinamos, kaip parodyta pirmiau pateiktoje 12 lentelėje.

Procedūros apribojimai

- **cobas® CMV** tyrimas buvo įvertintas tik naudojant su **cobas® CMV Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** ir **cobas omni Wash Reagent** – tik naudojant su **cobas® 5800/6800/8800** sistemomis.
- Patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamai atliktų mėginių surinkimo, laikymo ir apdorojimo procedūrų.
- Šis tyrimas buvo patvirtintas naudoti tik su EDTA plazma. Kitų tipų mėginių tyrimo su **cobas® CMV** rezultatai gali būti netikslūs. Virusų kiekio plazmoje matavimų negalima tiesiogiai palyginti su kitų tipų mėginių matavimais.
- CMV DNR kiekybiniam vertinimui įtakos gali turėti mėginio ėmimo būdai, su pacientu susiję veiksniai (pvz., amžius, pasireiškiantys simptomai) ir (arba) infekcijos stadija.
- Mutacijos labai konservatyviuose CMV DNR polimerazės (UL54) geno regionuose, kuriuos tiria **cobas® CMV**, gali paveikti pradmenų ir (arba) zondų prisijungimą, todėl kiekybinis viruso įvertinimas gali būti žemesnis už esamą arba virusas gali būti neaptiktas. Naudojant **cobas® CMV** ši rizika sumažinama naudojant amplifikacijos pradmenų perteklių.

- Dėl technologijoms būdingų skirtumų naudotojams rekomenduojama prieš pakeičiant vieną technologiją kita savo laboratorijose atlikti metodų koreliacinę analizę, kad būtų įvertinti technologijų skirtumai. Naudotojai turėtų laikytis savo pačių nustatytų specifinių nurodymų/procedūrų.
- **cobas® CMV** tyrimas nėra skirtas naudoti kaip patikros tyrimas CMV aptikti kraujyje arba kraujo produktuose ir nėra įvertintas kaip diagnostinis tyrimas, kuris patvirtintų CMV infekcijos buvimą.

Neklinikinis našumo įvertinimas

Pagrindinės efektyvumo charakteristikos cobas® 6800/8800 sistemose

Aptikimo riba (LoD)

PSO tarptautinis standartas

cobas® CMV aptikimo riba buvo nustatyta atlikus 1-ojo PSO tarptautinio standarto, skirto žmogaus citomegaloviruso DNR tyrimui nukleorūgščių amplifikacijos metodais (1st HCMV WHO International Standard), gauto iš NIBSC, CMV neigiamoje žmogaus kraujo EDTA plazmoje, skiedinių serijos analizę. Mėginių grupės, kurias sudarė aštuonių skirtingų koncentracijų skiediniai ir tuščiasis mėginys, buvo tiriamos su trimis **cobas® CMV** reagentų partijomis, atliekant kartotinius tyrimus, tiriant kelias dienas, tyrimą atliekant skirtingiems operatoriams ir su skirtingais instrumentais.

EDTA plazmos tyrimų rezultatai pateikti 13 lentelėje. Rezultatai patvirtino, kad **cobas® CMV** tyrimas gali aptikti CMV DNR, esant bent 23 TV/ml koncentracijai, su ≥ 95 % atitikimo koeficientu.

13 lentelė. Aptikimo riba EDTA plazmoje

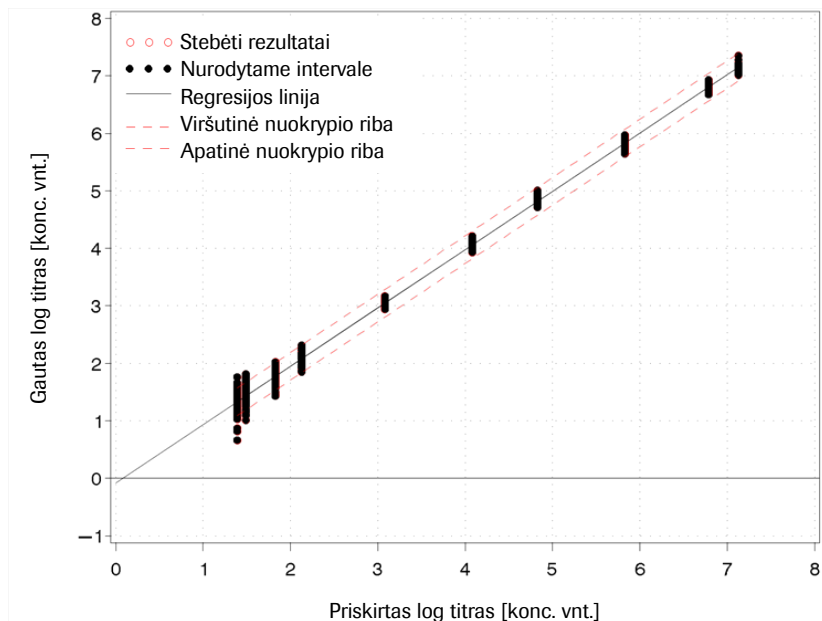
Įvedama titro koncentracija (CMV DNR TV/ml)	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
LoD pagal PROBIT esant 95 % atitikimo koef.	20,6 TV/ml 95 % pasikliautinis intervalas: 17,9–24,3 TV/ml		

Linijinis intervalas

cobas® CMV linijiskumas buvo vertinamas tiriant skiedinių seriją, kurią sudarė 10 mėginių grupė su tyrimo linijinio intervalo nuo $2,45\text{E}+01$ TV/ml iki $1,34\text{E}+07$ TV/ml CMV genotipo gB-1 DNR koncentracijos mėginiais. Kiekvienas mėginių grupės mėginys buvo tiriamas atliekant po 48 pakartotinius tyrimus su trimis **cobas®** CMV reagentų partijomis; tyrimo rezultatai pateikti 4 pav.

cobas® CMV tyrimas buvo tiesiškas intervale nuo $2,45\text{E}+01$ TV/ml iki $1,34\text{E}+07$ TV/ml.

4 pav. Aptikimo riba linijiniame intervale EDTA plazmoje



Tikslumas (laboratoriniai duomenys)

cobas® CMV tikslumas buvo nustatytas atlikus aukšto titro viruso pasėlio (Merlin, gB-1 genotipas) CMV neigiamoje EDTA plazmoje skiedinių serijos analizę. Naudodami tris **cobas®** CMV tyrimo reagentų partijas trys operatoriai trimis instrumentais per 12 dienų atliko dešimties lygių skiedinių tyrimus, po 48 pakartotinius kiekvieno lygio mėginius. Kiekvienas mėginys buvo tiriamas laikantis visų **cobas®** CMV tyrimo procedūros reikalavimų, naudojant visiškai automatizuotą **cobas®** 6800/8800 sistemą. Todėl čia pateikiami tikslumo duomenys atspindi visus tyrimo procedūros aspektus. Rezultatai pateikiami 14 lentelėje.

cobas® CMV tyrimas buvo labai tikslus su trimis reagentų partijomis, tirtomis koncentracijos intervale nuo $2,45E+01$ TV/ml iki $1,34+07$ TV/ml.

14 lentelė. cobas® CMV tyrimo tikslumas tiriant laboratorijoje

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	EDTA plazma	EDTA plazma	EDTA plazma	EDTA plazma
		1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
		SN	SN	SN	Jungtinis SN
$2,00E+07$	$1,34E+07$	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

Genotipo patvirtinimas

cobas® CMV efektyvumas tiriant CMV B glikoproteino genotipus buvo įvertintas:

- B glikoproteino 2–4 genotipų aptikimo ribų patvirtinimas
- 2–4 genotipų linijinio intervalo patvirtinimas

B glikoproteino gB-2, gB-3 ir gB-4 genotipų aptikimo ribos patvirtinimas

CMV ląstelių kultūros supernatantai trims skirtingiems B glikoproteino genotipams (gB-2, gB-3 ir gB-4) tirti buvo atskiesti iki trijų skirtingų koncentracijų CMV neigiamoje plazmoje su EDTA. Buvo nustatytas atitikimo koeficientas atliekant 63 kiekvieno koncentracijos lygio kartotinius tyrimus. Tyrimai buvo atliekami naudojant trijų partijų **cobas®** CMV reagentus. Rezultatai pateikiami 15 lentelėje. Šie rezultatai patvirtino, kad **cobas®** CMV gali aptikti trijų skirtingų genotipų CMV DNR, esant 34,5 TV/ml koncentracijai, su ≥ 95 % atitikimo koeficientu.

15 lentelė. CMV DNR genotipo aptikimo ribos patvirtinimas

Geno- tipas	17,25 TV/ml	17,25 TV/ml	17,25 TV/ml	34,5 TV/ml	34,5 TV/ml	34,5 TV/ml	51,75 TV/ml	51,75 TV/ml	51,75 TV/ml
	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)
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)

* Viršutinis vienašalis 95 % pasikliautinis intervalas

gB-2, gB-3 ir gB-4 genotipų linijinio intervalo patvirtinimas

cobas® CMV genotipų linijiskumo tyrimui įvertinti naudotą skiedinių seriją sudarė septyni grupės elementai per visą tyrimo linijinį intervalą. Tyrimai buvo atliekami naudojant dviejų partijų **cobas®** CMV reagentą; su kiekvieno lygmens plazmos su EDTA skiediniu buvo atlikta po 16 pakartotinių mėginių tyrimų.

Linijinis **cobas®** CMV intervalas buvo patikrintas su visais trimis genotipais (gB-2, gB-3 ir gB-4).

Vaistams atsparių CMV mėginių patvirtinimas

cobas® CMV efektyvumas tiriant vaistams atsparaus CMV mėginius buvo įvertintas šiais būdais:

- Vaistams atsparių CMV mėginių (atsparūs ganciklovirui, valganciklovirui, cidofovirui arba foscarnetui) aptikimo ribos patvirtinimas
- Vaistams atsparių CMV mėginių (atsparūs ganciklovirui, valganciklovirui, cidofovirui arba foscarnetui) linijinio intervalo patvirtinimas

Vaistams atsparių CMV mėginių (atsparūs foscarnetui arba ganciklovirui, valganciklovirui ir cidofovirui) aptikimo ribos patvirtinimas

Ląstelių kultūros supernatantai dviem skirtingiems vaistams atspariems CMV mėginiams (atsparūs foscarnetui arba ganciklovirui, valganciklovirui ir cidofovirui) buvo atskiesti iki trijų skirtingų koncentracijų CMV neigiamoje plazmoje su EDTA. Buvo nustatytas atitikimo koeficientas atliekant 63 kiekvieno koncentracijos lygio kartotinius tyrimus. Tyrimai buvo atliekami naudojant trijų partijų **cobas®** CMV reagentus. Rezultatai pateikiami 16 lentelėje. Šie rezultatai patvirtino, kad **cobas®** CMV gali aptikti dviejų skirtingų mėginių, atsparių foscarnetui ar ganciklovirui, valganciklovirui ir cidofovirui, CMV DNR, esant 34,5 TV/ml koncentracijai, su ≥ 95 % atitikimo koeficientu.

16 lentelė. Vaistams atsparių CMV mėginių aptikimo ribos patvirtinimas

Atsparumas vaistams	Mutacijos vieta UL54	17,25 TV/ml	17,25 TV/ml	17,25 TV/ml	34,5 TV/ml	34,5 TV/ml	34,5 TV/ml	51,75 TV/ml	51,75 TV/ml	51,75 TV/ml
		Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)	Vertinamų pakartoj. skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Atitikimo koef. % (95 % PI*)
Forskarnetas	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Gancikloviras, valgancikloviras, cidofoviras	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Viršutinis vienašalis 95 % pasikliautinis intervalas

Vaistams atsparių CMV mėginių (atsparūs foscarnetui arba ganciklovirui, valganciklovirui ir cidofovirui) linijinio intervalo patvirtinimas

cobas® CMV CMV vaistams atsparių mėginių linijinio tyrimui įvertinti naudotą skiedinių seriją sudarė septyni grupės elementai per visą linijinį intervalą. Tyrimai buvo atliekami naudojant dviejų partijų **cobas®** CMV reagentą; su kiekvieno lygmens plazmos su EDTA skiediniu buvo atlikta po 16 pakartotinių mėginių tyrimų.

cobas® CMV linijinis intervalas buvo patvirtintas su abiem vaistams atspariais CMV mėginiais (atsparūs foscarnetui arba ganciklovirui, valganciklovirui ir cidofovirui).

Specifiškumas

cobas® CMV specifiškumas buvo nustatytas analizuojant atskirų donorų CMV neigiamos EDTA plazmos mėginius. Buvo ištirti 608 atskiri EDTA plazmos mėginiai, naudojant dvi **cobas®** CMV reagentų partijas. Visi mėginiai buvo nustatyti kaip CMV DNR neigiami. **cobas®** CMV specifiškumas tiriamųjų mėginių grupėje buvo 100 % (apatinis vienpusis 95 % pasikliautinis intervalas: 99,5 %).

Analitinis specifiškumas

cobas® CMV analitinis specifiškumas buvo įvertintas atskiedus mikroorganizmų mėginių grupę iki 1,00E+06 dalelių, kopijų, TV, genomo ekvivalentų arba CFU/ml su CMV DNR teigiama ir CMV DNR neigiama EDTA plazma. Konkretūs tirti mikroorganizmai išvardyti 15 lentelėje. Kiekvienas mėginių grupės mėginys buvo vertinamas su **cobas®** CMV. Nė vienas iš ne CMV patogenų netrukdytų tyrimo efektyvumui.

17 lentelė. Mikroorganizmai, ištirti dėl kryžminio reaktyvumo

Virusai	Bakterijos	Mielės
5 tipo adenovirusas	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK poliomos virusas	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epšteino-Baro virusas	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatito B virusas	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatito C virusas	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Paprastosis pūslelinės 1 tipo virusas	<i>Escherichia coli</i>	-
Paprastosis pūslelinės 2 tipo virusas	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Žmogaus pūslelinės 6 tipo virusas	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Žmogaus pūslelinės 7 tipo virusas	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Žmogaus pūslelinės 8 tipo virusas	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Žmogaus imunodeficitu 1 tipo virusas	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Žmogaus imunodeficitu 2 tipo virusas	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Žmogaus papilomos virusas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC virusas	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirusas B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-zoster virusas	-	-

Analitinis specifiškumas – interferuojančios medžiagos

Didesni trigliceridų (34,5 g/l), konjuguoto bilirubino (0,25 g/l), nekonjuguoto bilirubino (0,25 g/l), albumino (58,7 g/l), hemoglobino (2,9 g/l) ir žmogaus DNR (2 mg/l) kiekiai mėginiuose buvo ištirti, juose esant ir nesant CMV DNR. Buvo parodyta, kad tirtos endogeninės interferencinės medžiagos neveikia **cobas®** CMV tyrimo efektyvumo.

Taip pat buvo vertinamas tokių autoimuninių ligų kaip sisteminė vilkligė, reumatoidinis artritas (RA) ir antinukleariniai antikūnai, esant arba nesant CMV DNR. Papildomai buvo ištirtos 18 lentelėje išvardytos vaistinės medžiagos naudojant tris kartus didesnę jų koncentraciją už nustatytą C_{maks} , esant arba nesant CMV DNR.

Parodyta, kad jokios potencialios interferuojančios medžiagos netrukdo tyrimo efektyvumui.

18 lentelė. Vaistinės medžiagos tirtos dėl interferencijos kiekybiškai tiriant CMV DNR, naudojant cobas® CMV

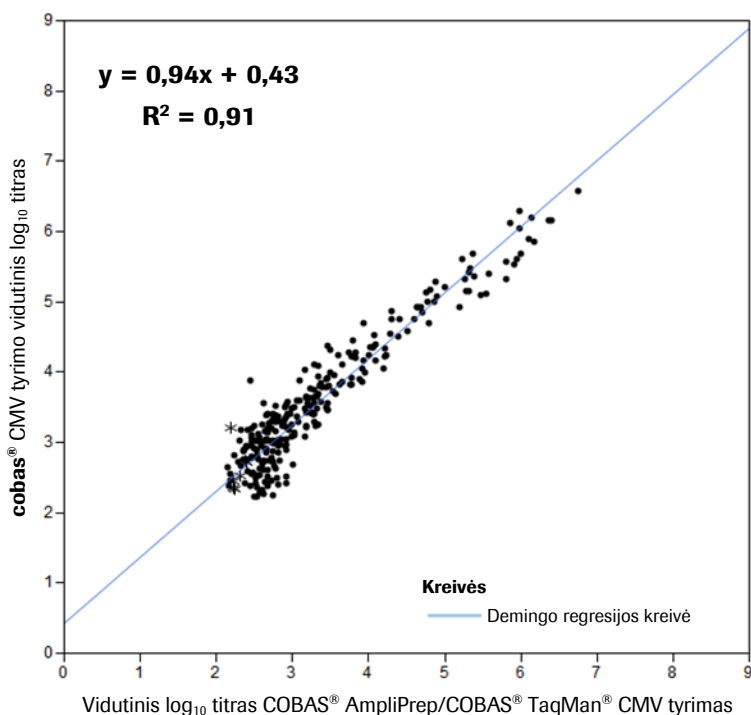
Vaisto klasė	Bendrinis vaisto pavadinimas	Bendrinis vaisto pavadinimas
Antimikrobinis preparatas	Cefotetanas	Sulfametoksazolis
Antimikrobinis preparatas	Kalio klavulanatas	Tikarcilino natrio druska
Antimikrobinis preparatas	Flukonazolis	Trimetoprimas
Antimikrobinis preparatas	Piperacilinas	Vankomicinas
Antimikrobinis preparatas	Natrio tazobaktamas	-
Junginiai pūslelinės virusams gydyti	Gancikloviras	Cidofoviras
Junginiai pūslelinės virusams gydyti	Valgancikloviras	Foskarnetas
Imunosupresantai	Azatioprinas	Prednizonas
Imunosupresantai	Ciklosporinas	Sirolimusas
Imunosupresantai	Everolimusas	Takrolimusas
Imunosupresantai	Mikofenolato mofetilas	-
Imunosupresantai	Mikofenolio rūgštis	-

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test efektyvumo koreliacija

cobas® CMV tyrimo ir COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test efektyvumas buvo palygintas analizuojant CMV užsikrėtusių pacientų plazmos mėginius su EDTA. Iš viso po du kartus buvo išanalizuoti 275 visų CMV genotipų plazmos su EDTA mėginiai; visi abiejų tyrimų rezultatai buvo vertinami ir neviršijo kiekybinės analizės diapazono ribų. Buvo atlikta Demingo regresinė analizė.

Demingo regresijos rezultatai pateikti 5 pav.

5 pav. cobas® CMV ir CAP/CTM CMV kiekybinio tyrimo regresijos analizė



Visos sistemos klaidų koeficientas

Visos sistemos trikčių dažnis atliekant cobas® CMV tyrimą nustatytas kelis kartus tiriant 100 EDTA plazmos mėginių, į kuriuos pridėta CMV teigiamo klinikinio mėginio. Šie mėginiai buvo tirti esant maždaug $3 \times \text{LoD}$ koncentracijai.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad visi pakartotiniai tyrimai buvo vertinami ir buvo gauti teigiami CMV rezultatai; tai reiškia, kad visos sistemos trikčių koeficientas yra 0 % (95 % pasikliautinis intervalas 0–3,6 %).

Kryžminis užteršimas

cobas® CMV kryžminio užteršimo dažnis buvo nustatytas atliekant įprasto, CMV neigiamo žmogaus plazmos su EDTA mėginio 240 tyrimo pakartojimų ir aukšto titro ($1,00\text{E}+06$ TV/ml) CMV mėginio 225 tyrimo pakartojimus. Iš viso buvo atliktos penkios tyrimų procedūros, išdėsčius teigiamus ir neigiamus mėginius šaškių lentos konfigūracijoje.

Visų 240 neigiamo mėginio tyrimo pakartojimų tyrimo rezultatas buvo neigiamas, t. y. kryžminio užteršimo dažnis buvo 0 % (95 % pasikliautinis intervalas 0–1,5 %).

Klinikinio efektyvumo įvertinimas, atliktas cobas® 6800/8800 sistemose

Klinikinis atkartojamumas

cobas® CMV atkartojamumas buvo vertinamas EDTA plazmoje cobas® 6800 sistemoje. Atkartojamumo ir skirtingų partijų variantiškumo tyrimai buvo atlikti 3 laboratorijose, naudojant 3 reagentų partijas. Tyrimus kiekvienoje laboratorijoje su kiekvienos partijos reagentais 6 dienas atliko du laborantai (3 dienas 1 laborantas ir 3 dienas 2 laborantas). Kiekvieną dieną tyrimai buvo vykdomi po du kartus; be to, kiekvienai mėginių grupei buvo ištirta po 3 pakartotinius mėginius. Duomenys buvo analizuojami pagal mišrų modelį, siekiant įvertinti bendrąjį variantiškumą. Vertinimo rezultatai apibendrinti toliau pateiktose 19 lentelė – 21 lentelėse.

19 lentelė toliau parodytas tyrimo klinikinis atkartojamumas įvairiuose linijinio intervalo taškuose. Parodytas įvairių stebimo variantiškumo veiksmų sąlyginis indėlis.

19 lentelė. CMV DNR koncentracijai ($\log_{10}$ TV/ml) priskirtina teigiamo rinkinio mėginio bendrojo variantiškumo procentinė vertė, bendrojo tikslumo standartinis nuokrypis ir lognormalusis variacijos koeficientas (CV) (%) (atkartojamumas)

Tikėtina CMV DNR konc. ($\log_{10}$ TV/ml)	Stebėta vidutinė ^a CMV DNR konc. ($\log_{10}$ TV/ml)	Tyrimų skaičius ^b	Partija %TV ^c (CV%) ^e SN ^d	Vieta %TV ^c (CV%) ^e SN ^d	Laborantas / diena %TV ^c (CV%) ^e SN ^d	Tyrimas %TV ^c (CV%) ^e SN ^d	Vykdamas tyrimą %TV ^c (CV%) ^e SN ^d	Bendrasis tikslumas SN ^f	Bendrasis tikslumas (CV%) ^g
2,01	2,07	324	1 % (2,97) 0,0129	6 % (6,49) 0,0282	0 % (0,00) 0,0000	3 % (4,47) 0,0194	90 % (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	10 % (4,29) 0,0186	13 % (4,85) 0,0210	3 % (2,50) 0,0109	0 % (0,00) 0,0000	74 % (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	23 % (7,26) 0,0315	0 % (0,00) 0,0000	0 % (0,22) 0,0010	0 % (0,00) 0,0000	77 % (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	15 % (5,16) 0,0224	3 % (2,31) 0,0100	1 % (1,52) 0,0066	0 % (0,00) 0,0000	81 % (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Pastaba. Į lentelę įtraukti tik rezultatai su aptinkamu virusų kiekiu.

^a Apskaičiuota taikant SAS MIXED procedūrą.

^b Tinkamų vertinti tyrimų, kai aptinkamas virusų kiekis, skaičius.

^c %TV = procentinis poveikis bendrajam nuokrypiui.

^d Apskaičiuota naudojant variacijos komponentą iš SAS MIXED procedūros.

^e CV% = variacijos koeficiento lognormalioji procentinė išraiška = kv. š. $(10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1) \times 100$.

^f Apskaičiuota naudojant bendrąją variaciją iš SAS MIXED procedūros.

^g Apskaičiuota naudojant bendrąją variaciją iš SAS MIXED procedūros.

DNR = deoksiribonukleorūgštis; CMV = citomegalovirusas; konc. = koncentracija; SN = standartinis nuokrypis; kv. š. = kvadratinė šaknis.

20 lentelė toliau parodytas apskaičiuotasis aptinkamas virusų kiekio skirtumas kiekvienam teigiamam mėginių grupės elementui. Pagal aptinkamą pokyčio dydžio skirtumą galima įvertinti statistiškai reikšmingus paciento virusų kiekio pokyčius, kai atliekamas serijinis matavimas.

20 lentelė. Aptinkamo virusų kiekio skirtumas pagal teigiamus mėginių grupės elementus

Tikėtina CMV DNR konc. ($\log_{10}$ TV/ml)	Stebėta vidutinė CMV DNR konc. ($\log_{10}$ TV/ml)	Tyrimų skaičius ^a	Bendrasis standartinis glaudumo nuokrypis ($\log_{10}$ TV/ml)	Skirtumo tarp dviejų matavimų standartinis nuokrypis ^b	95 % CL ^c ($\pm \log_{10}$ TV/ml)	Aptinkamas pokyčio dydžio skirtumas ^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

Pastaba. Į lentelę įtraukti tik rezultatai su aptinkamu virusų kiekiu. Tyrimo apatinė kiekybinė riba (LLOQ) yra $3,45 \times 10^1$ TV/ml, viršutinė kiekybinė riba (ULOQ) – $1,0 \times 10^7$ TV/ml.

^a Tinkamų vertinti tyrimų, kai aptinkamas virusų kiekis, skaičius.

^b Skirtumo tarp dviejų matavimų standartinis nuokrypis = kv. š. ($2 \times (\text{bendrasis glaudumo standartinis nuokrypis})^2$).

^c 95 % PR = pasikliautinoji riba = $1,96 \times \text{skirtumo tarp dviejų matavimų standartinis nuokrypis}$.

^d Aptinkamas pokyčio dydžio skirtumas = $10^{(1,96 \times \text{kv. š. } (2 \times (\text{bendrasis standartinis nuokrypis})^2))}$.

DNR = deoksiribonukleorūgštis; CMV = citomegalovirusas; kv. š. = kvadratinė šaknis.

21 lentelė toliau pateikiami neigiamų mėginių grupės elementų atkartojamumo rezultatai cobas® 6800 sistemoje.

21 lentelė. Neigiamo mėginių grupės elemento atkartojamumo rezultatai

Tikėtina CMV DNR koncentracija	Vertinamų tyrimų skaičius	Teigiami rezultatai	Neigiami rezultatai	Neigiamas procentinis sutapimas ^a	95 % tikslus PI ^b
Neigiamas	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Neigiamas procentinis sutapimas = (neigiamų rezultatų skaičius ÷ neigiamų mėginių grupės elementų bendrasis tinkamų vertinti tyrimų skaičius) × 100 %.

^b Apskaičiuota taikant Clopper–Pearson tiksliojo binominio pasikliautinojo intervalo metodą.

DNR = deoksiribonukleorūgštis; CMV = citomegalovirusas; PI = pasikliautinis intervalas.

Klinikinio efektyvumo įvertinimas: pacientų, kuriems buvo atliktas viso organo persodinimas (VOP), populiacija

Šis tyrimas buvo sukurtas įvertinti klinikiniam sutapimui tarp cobas® CMV ir COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV tyrimo (toliau – TaqMan® CMV) pacientų, kuriems buvo persodintas visas organas, populiacijoje. Buvo tiriami likę užšaldyti EDTA plazmos mėginiai, gauti iš kepenų transplantato recipientų, dalyvavusių 2a fazės dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame profilaktinio gydymo nuo CMV tyrime. Buvo atlikta tiriamų mėginių, kurių kompensacijos koeficientas buvo $> 0,5 \log_{10}$ TV/ml, lyginant dviejų tyrimų rezultatus, ir tipinės grupės mėginių, kuriems matavimo kompensacijos koeficientas nebuvo taikytas, tikslinių regionų sekoskaita. Sekos, kurioms buvo būdingas $> 0,9 \log_{10}$ TV/ml vidutinis kompensacijos koeficientas, buvo apibrėžtos kaip „reikšmingos“. Buvo identifikuotos tik reikšmingos sekos, darančios poveikį taikiniams, tiriamiems COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV tyrimu.

Pacientų populiacijos demografinės charakteristikos pateikiamos 22 lentelėje.

22 lentelė. Tiriamųjų su VOP demografinės ir gydymo pradžios charakteristikos

Charakteristikos	Grupės	Statistiniai duomenys
Tiriamųjų skaičius	Bendras skaičius, N	107
Amžius (metais)	Vidutinis $\pm$ SD	49 $\pm$ 13,6
Amžius (metais)	Mediana	50
Amžius (metais)	Intervalas	18–76
Lytis, n (%)	Vyras	74 (69,2 %)
Lytis, n (%)	Moteris	33 (30,8 %)
Etninė kilmė, n (%)	Lotynų Amerikos	10 (9,3 %)
Etninė kilmė, n (%)	Ne Lotynų Amerikos	91 (85,0 %)
Etninė kilmė, n (%)	Nežinoma	6 (5,6 %)
Rasė, n (%)	Azijiečiai	1 (0,9 %)
Rasė, n (%)	Juodaodžiai	16 (15,0 %)
Rasė, n (%)	Baltaodžiai	88 (82,2 %)
Rasė, n (%)	Kita	2 (1,9 %)
Imuninės sistemos slopinimo skatinimas, n (%)	Taip	26 (24,3 %)
Imuninės sistemos slopinimo skatinimas, n (%)	Ne	81 (75,7 %)
Tyrimo grupė, n (%)	Profilaktinis gydymas nuo CMV	53 (49,5 %)
CMV serologinė būklė, n (%)	Teigiamas donoras, neigiamas recipientas	107 (100,0 %)

Pastaba. Į kategoriją „nežinoma“ įtraukti tiriamieji, kurių atitinkama informacija nežinoma arba nebuvo surinkta.

CMV = citomegalovirusas, SN = standartinis nuokrypis.

Klinikinis sutapimas viso organo persodinimo (VOP) populiacijoje

Sutapimas gydymo pradžioje

23 lentelė – 26 lentelėse toliau pateikiami sutapimo tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV analizės rezultatai, naudojant slenkstines vertes: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 TV/ml, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 TV/ml ir < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 TV/ml, atitinkamai išvertinti tinkamų mėginių, kurie buvo paimti gydymo pradžios dieną arba prieš pat pradedant gydymą.

23 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimų rezultatų sutapimo analizė, taikant neaptikto taikinio slenkstinę vertę (poriniai mėginiai prieš pradedant gydymą nuo CMV) VOP populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas Detected	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Iš viso	11	60	71	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
p reikšmė ^b	0,5000	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

^a Tariamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

^b Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1 TV/ml = 1,1 kop./ml.

24 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimų rezultatų sutapimo analizė, taikant 1,37E+02 TV/ml slenkstinę vertę (poriniai mėginiai prieš pradedant gydymą nuo CMV) VOP populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas ≥ 1,37E+02 TV/ml (≥ 2,137 log ₁₀ TV/ml)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a
< 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log ₁₀ TV/ml)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 TV/ml (≥ 2,137 log ₁₀ TV/ml)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Iš viso	29	42	71	
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	--	
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
p reikšmė ^b	0,2188	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikinyje nebuvo aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 1,37E+02 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log₁₀ TV/ml)“.

* Iš 5 tiriamųjų, kurių mėginiai buvo prieštaringi, 2 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

^a Tariamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

^b Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1 TV/ml = 1,1 kop./ml.

25 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimų rezultatų sutapimo analizė, taikant 5,00E+02 TV/ml slenkstinę vertę (poriniai mėginiai prieš pradedant gydymą nuo CMV) VOP populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 5,00E+02 TV/ml (< 2,699 log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas ≥ 5,00E+02 TV/ml (≥ 2,699 log ₁₀ TV/ml)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a
< 5,00E+02 TV/ml (< 2,699 log ₁₀ TV/ml)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 TV/ml (≥ 2,699 log ₁₀ TV/ml)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Iš viso	40	31	71	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
p reikšmė ^b	0,1797	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikinyje nebuvo aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 5,00E+02 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 5,00E+02 TV/ml (< 2,699 log₁₀ TV/ml)“.

* Iš 7 tiriamųjų, kurių mėginiai buvo prieštaringi, 3 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

^a Tariamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

^b Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1 TV/ml = 1,1 kop./ml.

26 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimų rezultatų sutapimo analizė, taikant 1,8E+03 TV/ml slenkstinę vertę (poriniai mėginiai prieš pradedant gydymą nuo CMV) VOP populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 1,8E+03 TV/ml (< 3,255 log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas ≥ 1,8E+03 TV/ml (≥ 3,255 log ₁₀ TV/ml)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a
< 1,8E+03 TV/ml (< 3,255 log ₁₀ TV/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 TV/ml (≥ 3,255 log ₁₀ TV/ml)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Iš viso	52	19	71	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI) ^a	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
p reikšmė ^b	0,1250	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikinyse nebuvo aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 1,8E+03 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 1,8E+03 TV/ml (< 3,255 log₁₀ TV/ml)“.

* Iš 4 tiriamųjų, kurių mėginiai buvo prieštaringi, 1 tiriamajam buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

^a Tiriamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

^b Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1 TV/ml = 1,1 kop./ml.

Pabaigos analizė pagal dienas

27 lentelė pateikiama VOP tiriamųjų CMV epizodo pabaigos 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną ir 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios sutapimo analizė.

27 lentelė. Nuo CMV gydytų tiriamųjų CMV epizodo pabaigos sutapimo analizė VOP populiacijoje

Laiko momentas po gydymo nuo CMV pradžios	cobas® CMV	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas baigėsi ^a	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas nesibaigė	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
14 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	0	0	0	NC
14 diena	CMV epizodas nesibaigė	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
14 diena	Iš viso	0	40	40	
14 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	NC	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
14 diena	Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
14 diena	p reikšmė ^b	NC	-	-	-
21 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	0	0	0	NC
21 diena	CMV epizodas nesibaigė	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
21 diena	Iš viso	1	50	51	
21 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-

Laiko momentas po gydymo nuo CMV pradžios	cobas® CMV	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas baigėsi ^a	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas nesibaigė	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
21 diena	Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
21 diena	p reikšmė ^b	NC	-	-	-
28 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
28 diena	CMV epizodas nesibaigė	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
28 diena	Iš viso	10	46	56	-
28 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
28 diena	Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
28 diena	p reikšmė ^b	0,1250	-	-	-
35 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
35 diena	CMV epizodas nesibaigė	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
35 diena	Iš viso	24	32	56	-
35 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
35 diena	Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
35 diena	p reikšmė ^b	0,0391	-	-	-
49 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
49 diena	CMV epizodas nesibaigė	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
49 diena	Iš viso	45	12	57	-
49 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
49 diena	Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
49 diena	p reikšmė ^b	0,0156	-	-	-

Iš tiriamųjų, įtrauktų į 14 dienos lentelę, 2 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas

Iš tiriamųjų, įtrauktų į 21 dienos lentelę, 2 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas

Iš tiriamųjų, įtrauktų į 28 dienos lentelę, 3 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas

Iš tiriamųjų, įtrauktų į 35 dienos lentelę, 3 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas

Iš tiriamųjų, įtrauktų į 49 dienos lentelę, 4 tiriamiesiems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas

^a CMV epizodo pabaiga buvo nustatyta pagal 2 vienas po kito tirtus mėginius (pageidautina paimtus su vienos savaitės pertrauka), kurie buvo tirti žemiau TaqMan® CMV tyrimo LLoQ ribos (137 TV/ml) – tai atitinka šiuo metu galiojančių gairių rekomendacijas, t. y. gydant ūminius CMV epizodus virusų siekio galutinis rezultatas laikomas pasiektas gavus 2 vienas po kito tirtų mėginių neigiamus rezultatus.

^b Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

PI = pasikliautinis intervalas; NC = neapskaičiuojamas; VOP = viso organo persodinimas.

Kai vireminio epizodo pabaiga 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną ir 49 dieną (po gydymo nuo CMV pradžios) buvo nustatoma pagal BPS tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, BPS buvo 83,9–100 % (28 lentelė).

28 lentelė. Bendrasis procentinis sutapimas pagal pabaigos būseną (nepasibaigė / pasibaigė) tiriamiesiems, gydytiems nuo CMV, VOP populiacijoje

Laiko momentas	Sutapimas nesibaigė	Sutapimas baigėsi	Bendras procentinis sutapimas	95 % tikslus PI Bendras procentinis sutapimas
14 diena	100,0 % (40/40)	NC	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
21 diena	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
28 diena	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
35 diena	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
49 diena	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Pastaba. CMV epizodo pabaiga buvo nustatyta pagal 2 vienas po kito tirtus mėginius (pageidautina paimtus su vienos savaitės pertrauka), kurie buvo tirti žemiau TaqMan® CMV tyrimo LLoQ ribos (137 TV/ml) – tai atitinka šiuo metu galiojančių gairių rekomendacijas, t. y. gydant ūminius CMV epizodus virusų siekio galutinis rezultatas laikomas pasiektas gavus 2 vienas po kito tirtų mėginių neigiamus rezultatus.

2 iš 40 mėginių 14 dieną priklausė pacientams, kuriems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

2 iš 51 mėginių 21 dieną priklausė pacientams, kuriems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

3 iš 56 mėginių 28 dieną priklausė pacientams, kuriems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

3 iš 56 mėginių 35 dieną priklausė pacientams, kuriems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

4 iš 57 mėginių 49 dieną priklausė pacientams, kuriems buvo būdingas reikšmingas sekų nesutapimas.

CMV = citomegalovirusas; LLoQ = apatinė kiekybinė riba; NC = neapskaičiuojama; VOP = viso organo persodinimas.

Bendrasis sutapimas tarp skirtingų virusų kiekio lygių

29 lentelė toliau parodytas **cobas® CMV** ir **TaqMan® CMV** tyrimo tinkamų vertinti visų 1 898 porinių mėginių, gautų iš klinikinio sutapimo tyrimo VOP populiacijos, virusų kiekio rezultatų sutapimas.

29 lentelė. Sutapimo analizės (visų porinių mėginių) VOP populiacijoje apibendrinimas

Visi poriniai mėginiai cobas® CMV (log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) < 2,137	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,137 iki < 2,699	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,699 iki < 3,255	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 3,255 iki < 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Iš viso
Target Not Detected	1.022	8	0	0	0	0	1.030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
Nuo 2,137 iki < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
Nuo 2,699 iki < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
Nuo 3,255 iki < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
Iš viso	1.194	294	151	116	104	39	1.898

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti visi 1 898 poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę. **cobas® CMV** apatinė kiekybinė riba (LLoQ) yra 3,45E+01 TV/ml, **TaqMan® CMV** tyrimo – 1,37E+02 TV/ml. $\log_{10}(1,37E+02) = 2,137$; $\log_{10}(5,0E+02) = 2,699$; $\log_{10}(1,8E+03) = 3,255$; $\log_{10}(7,943E+03) = 3,899$.

^a Atlikus šių nesutampančių mėginių sekoskaitą buvo nustatyta, kad 2 iš 3 turėjo reikšmingą mutaciją.

^b Atlikus šio nesutampančio mėginio sekoskaitą buvo nustatyta, kad jis turėjo reikšmingą mutaciją.

^c 8 iš 12 nesutampančių mėginių buvo paimti iš 5 tiriamųjų; atlikus visų 8 mėginių sekoskaitą buvo nustatyta, kad jie turėjo reikšmingą mutaciją.

^d Šie 5 nesutampančios mėginiai buvo gauti iš 3 tiriamųjų; atlikus jų sekoskaitą buvo nustatyta, kad visi 5 mėginiai turėjo reikšmingą mutaciją.

^e 7 iš 8 nesutampančių mėginių buvo gauti iš 3 tiriamųjų; atlikus visų 7 mėginių sekoskaitą buvo nustatyta, kad jie turėjo reikšmingą mutaciją.

^f Šie 3 nesutampančios mėginiai buvo gauti iš 2 tiriamųjų; atlikus jų sekoskaitą buvo nustatyta, kad visi 3 mėginiai turėjo reikšmingą mutaciją.

30 lentelė toliau VOP populiacijos visų porinių mėginių virusų kiekio rezultatai apibendrinti pagal skirtingas slenkstines vertes (taikinyne neaptiktas, 137 TV/ml, 500 TV/ml ir 1 800 TV/ml).

30 lentelė. VOP populiacijos visų porinių mėginių virusų kiekio rezultatai, apibendrinti pagal skirtingas slenkstines vertes

Visi poriniai mėginiai cobas® CMV	Procentinis sutapimas < slenkstinė vertė 95 % PI (n/N)	Procentinis sutapimas ≥ slenkstinė vertė 95 % PI (n/N)	Bendras procentinis sutapimas 95 % PI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % 83,5 %, 87,5 % (1 022/1 194)	98,9 % 97,8 %, 99,5 % (696/704)	90,5 % 89,1 %, 91,8 % (1 718/1 898)
137 TV/ml (2,1 log₁₀ TV/ml*)	93,5 % 92,1 %, 94,7 % (1 391/1 488)	98,5 % 96,8 %, 99,5 % (404/410)	94,6 % 93,5 %, 95,5 % (1 795/1 898)
500 TV/ml (2,7 log₁₀ TV/ml**)	93,8 % 92,5 %, 94,9 % (1 537/1 639)	96,9 % 94,0 %, 98,7 % (251/259)	94,2 % 93,1 %, 95,2 % (1 788/1 898)
1 800 TV/ml (3,3 log₁₀ TV/ml***)	96,5 % 95,5 %, 97,3 % (1 693/1 755)	99,3 % 96,2 %, 100,0 % (142/143)	96,7 % 95,8 %, 97,4 % (1 835/1 898)

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę. Mėginiai, kuriuose taikinyne nebuvo aptiktas, buvo klasifikuoti kaip „< slenkstinė vertė TV/ml“.

* Log₁₀ 2,137 suapvalintas iki 2,1 log₁₀ TV/ml.

** Log₁₀ 2,699 suapvalintas iki 2,7 log₁₀ TV/ml.

*** Log₁₀ 3,255 suapvalintas iki 3,3 log₁₀ TV/ml.

95 % pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas taikant tikslųjį metodą, darant prielaidą, kad mėginiai tarpusavyje nepriklausomi.

31 lentelė toliau parodytas **cobas® CMV** ir **TaqMan® CMV** tyrimo virusų kiekio rezultatų sutapimas, apibendrinus VOP populiacijos visus 272 porinius mėginius, vertintus 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną ir 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios.

31 lentelė. Sutapimo analizės (poriniai mėginiai tiriamaisiais laiko momentais po gydymo nuo CMV pradžios) VOP populiacijoje apibendrinimas

Visi tiriamieji laiko momentai cobas® CMV (log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) < 2,137	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,137 iki < 2,699	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,699 iki < 3,255	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 3,255 iki < 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Iš viso
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 – < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 – < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 – < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Iš viso	60	78	47	37	38	12	272

Pastaba. Į šią lentelę buvo įtraukti tik poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę dominančiais laiko momentais (14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną arba 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios). **cobas® CMV** apatinė kiekybinė riba (LLOQ) yra 3,45E+01 TV/ml, **TaqMan® CMV** tyrimo – 1,37E+02 TV/ml.

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

^a Atlikus 4 mėginių sekoskaitą buvo nustatyta, kad 2 iš 4 nesutampančių mėginių turėjo reikšmingą mutaciją.

^b Atlikus 2 nesutampančių mėginių sekoskaitą buvo nustatyta, kad jie abu turėjo reikšmingą mutaciją.

^c Atlikus nesutampančio mėginio sekoskaitą buvo nustatyta, kad jis turėjo reikšmingą mutaciją.

32 lentelė toliau parodyti VOP populiacijos visų porinių mėginių, tinkamų vertinti 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną arba 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios, virusų kiekio rezultatai, apibendrinti pagal skirtingas slenkstines vertes (taikiny s neaptiktas, 137 TV/ml, 500 TV/ml ir 1 800 TV/ml).

32 lentelė. VOP populiacijos visų porinių mėginių, vertintų 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną arba 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios, virusų kiekio rezultatai, apibendrinti pagal skirtingas slenkstines vertes

Visi tiriamieji laiko momentai cobas® CMV	Procentinis sutapimas < slenkstinė vertė 95 % PI (n/N)	Procentinis sutapimas ≥ slenkstinė vertė 95 % PI (n/N)	Bendras procentinis sutapimas 95 % PI (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 TV/ml (2,1 log ₁₀ TV/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 TV/ml (2,7 log ₁₀ TV/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)
1 800 TV/ml (3,3 log ₁₀ TV/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)

Pastaba. Į šią lentelę buvo įtraukti tik poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną, 35 dieną ir 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios.

Mėginiai, kuriuose taikiny s nebuvo aptiktas, buvo klasifikuoti kaip „< slenkstinė vertė TV/ml“.

* Log₁₀ 2,137 suapvalintas iki 2,1 log₁₀ TV/ml.

** Log₁₀ 2,699 suapvalintas iki 2,7 log₁₀ TV/ml.

*** Log₁₀ 3,255 suapvalintas iki 3,3 log₁₀ TV/ml.

95 % pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas taikant tiksliųjį metodą, darant prielaidą, kad mėginiai tarpusavyje nepriklausomi.

Pacientų su viso organo persodinimu populiacijos metodų palyginimas

Buvo atliktas metodų palyginimo tyrimas, siekiant įvertinti **cobas**® CMV efektyvumą, lyginant su kitu, FDA patvirtintu CMV virusų kiekio tyrimu – TaqMan® CMV tyrimu. Šiam tyrimui buvo naudojami 543 poriniai mėginiai, įskaitant 381 CMV teigiamus mėginius, gautus iš 2a fazės, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo profilaktinio gydymo nuo CMV (minimo pirmiau) tyrimo, kurie dar buvo papildyti 64 likusiais mėginiais, gautais iš transplantacijos pacientų, ir 98 imituojamaisiais mėginiais, gautais į CMV neigiamą EDTA plazmą pridėjus CMV pasėlio (Merlino atmainos).

33 lentelė ir 6 pav. – 8 pav. pateikiama virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml), gautų su **cobas**® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu, Demingo regresija, taikoma viso organo persodinimo populiacijai visuose tyrimo centruose.

33 lentelė. VOP populiacijos virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml), nustatyto **cobas**® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu, Demingo regresijos apskaičiuoti parametrai

Mėginiai	Porinių mėginių skaičius	Parametras	Apskaičiuotas parametras	Standartinė paklaida	95 % PI ^a 95 % PI ^b	r
Klinikiniai ir papildyti	543	Atkarpa	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Klinikiniai ir papildyti	543	Nuolydis	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Klinikinis	445	Atkarpa	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Klinikinis	445	Nuolydis	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Papildytas	98	Atkarpa	0,012 Nėra	0,063	(-0,114, 0,138) Nėra	0,99
Papildytas	98	Nuolydis	0,985 Nėra	0,013	(0,960, 1,010) Nėra	0,99

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą.

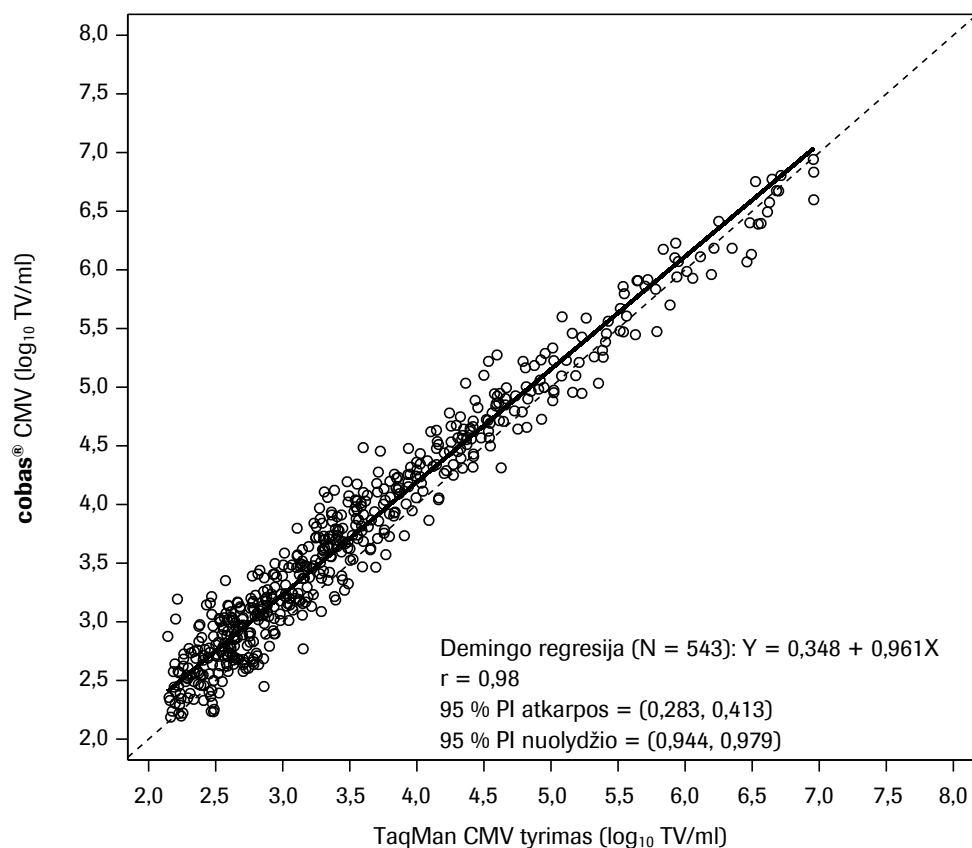
^a Tariamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

^b Pakoreguota koreliacija tarp mėginių, gautų iš tų pačių tiriamųjų, naudojant kartotinės atrankos metodą ir 500 pakartojimų.

* Rodo kartotinės atrankos metodu gautą apskaičiuotų parametru pasiskirstymo 50-ąjį procentilį.

PI = pasikliautinis intervalas; r = koreliacijos koeficientas.

6 pav. VOP populiacijos virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) linijinės Demingo regresijos kreivė (cobas® CMV lyginant su TaqMan® CMV tyrimu; naudojant klinikinius ir papildytus mėginius)



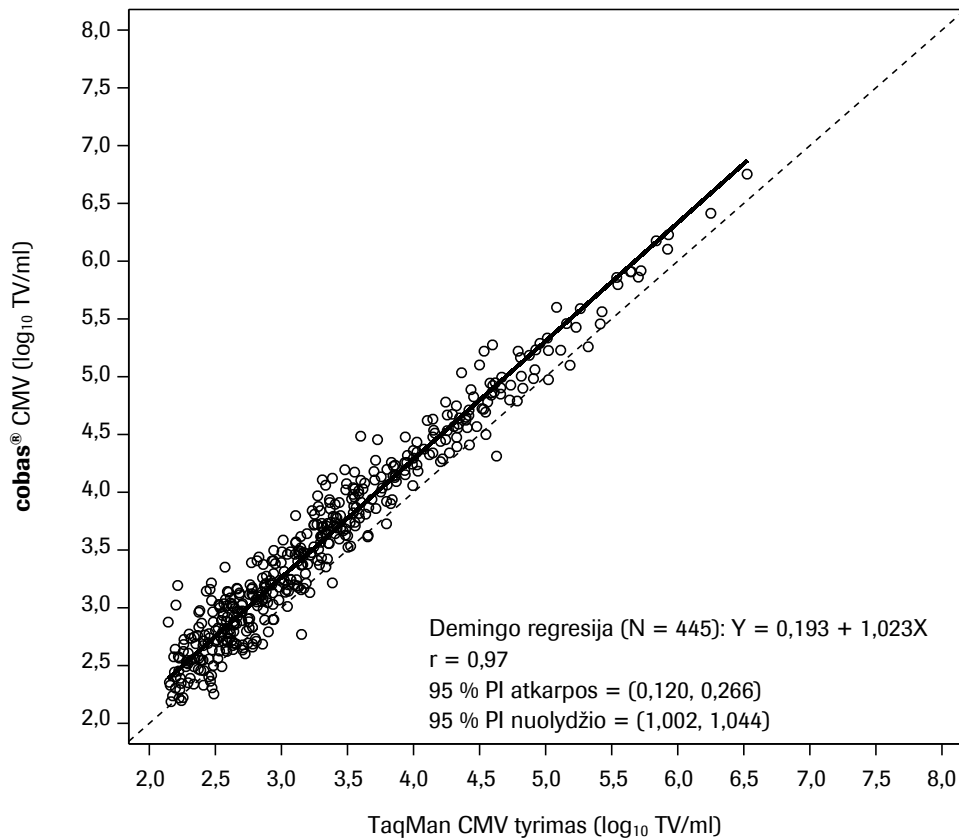
Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų.

Į paveikslėlį įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą.

PI = pasikliautinis intervalas.

r = koreliacijos koeficientas.

7 pav. VOP populiacijos virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) linijinės Demingo regresijos kreivė (cobas® CMV lyginant su TaqMan® CMV tyrimu; naudojant klinikinius mėginius)



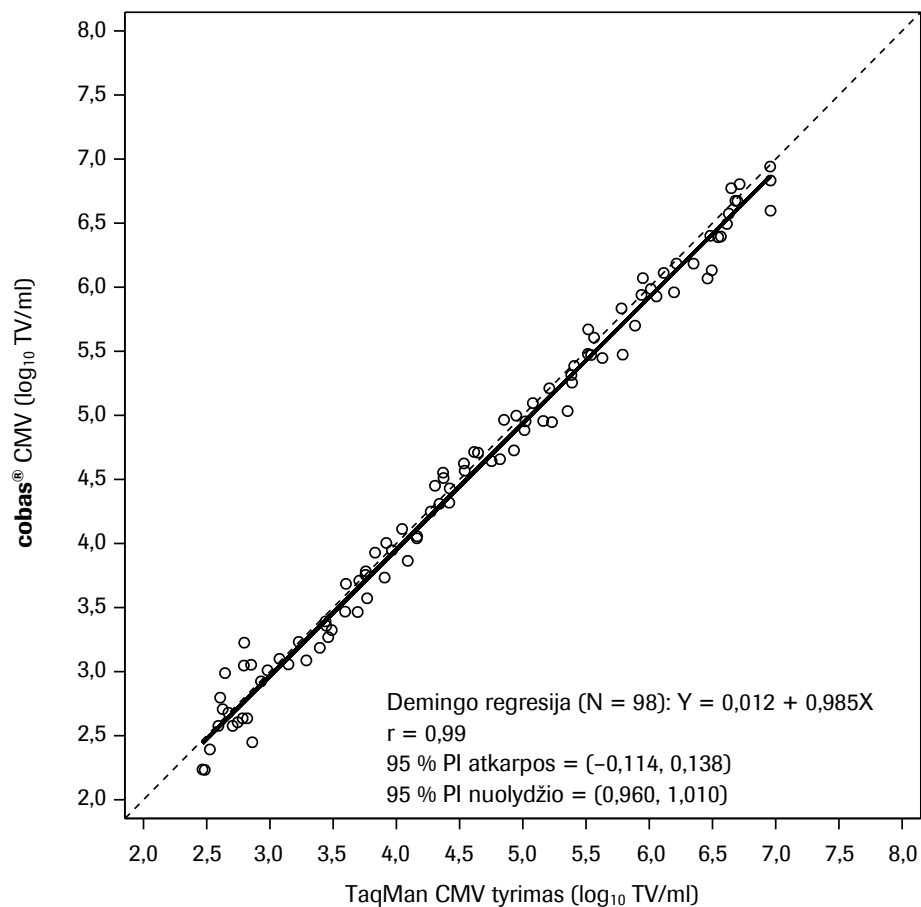
Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų.

Į paveikslėlį įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą.

PI = pasikliautinis intervalas.

r = koreliacijos koeficientas.

8 pav. VOP populiacijos virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) linijinės Demingo regresijos kreivė (cobas® CMV lyginant su TaqMan® CMV tyrimu; naudojant papildytus mėginius)



Pastaba. PI = pasikliautinis intervalas.

r = koreliacijos koeficientas.

Tam tikrų virusų kiekio lygių paklaida

34 lentelė toliau pateikiama paklaida tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo penkiais pasirinktais virusų kiekio lygiais nuo 2,14 log₁₀ TV/ml iki 7,00 log₁₀ TV/ml su asocijuotais netransformuotais ekvivalentais.

34 lentelė. Paklaida tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo (log₁₀ TV/ml) penkiais pasirinktais virusų kiekio lygiais (klinikiniai ir papildyti mėginiai)

Mėginiai	Virusų kiekio lygis (pagal TaqMan® CMV tyrimą)	Sisteminis skirtumas ^a
Klinikiniai ir papildyti	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	0,265 log ₁₀ TV/ml (1,15E+02 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	0,243 log ₁₀ TV/ml (3,74E+02 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	0,221 log ₁₀ TV/ml (1,19E+03 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	0,192 log ₁₀ TV/ml (5,56E+03 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	0,075 log ₁₀ TV/ml (1,89E+06 TV/ml)
Klinikinis	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	0,242 log ₁₀ TV/ml (1,02E+02 TV/ml)
Klinikinis	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	0,255 log ₁₀ TV/ml (4,00E+02 TV/ml)
Klinikinis	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	0,268 log ₁₀ TV/ml (1,53E+03 TV/ml)
Klinikinis	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	0,285 log ₁₀ TV/ml (9,28E+03 TV/ml)
Klinikinis	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	0,354 log ₁₀ TV/ml (1,26E+07 TV/ml)
Papildytas	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	-0,020 log ₁₀ TV/ml (-6,19E+00 TV/ml)
Papildytas	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	-0,028 log ₁₀ TV/ml (-3,17E+01 TV/ml)
Papildytas	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	-0,037 log ₁₀ TV/ml (-1,46E+02 TV/ml)
Papildytas	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	-0,048 log ₁₀ TV/ml (-1,05E+03 TV/ml)
Papildytas	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	-0,093 log ₁₀ TV/ml (-1,93E+06 TV/ml)

^a Skirtumas, nurodytas TV/ml ir apskaičiuotas pagal formulę: 10(cobas® CMV apskaičiuotasis log₁₀ TV/ml) – 10(TaqMan® CMV tyrimo virusų skaičiaus lygis log₁₀ TV/ml).

Vidutinis skirtumas tarp porinių mėginių

35 lentelė toliau pateikiamas vidutinis skirtumas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo porinių mėginių, taikant tipines slenkstines vertes ir atitinkamas 95 % PI vertes, apskaičiuotas taikant porinį tyrimą.²⁸

35 lentelė. Porinių mėginių virusų kiekio skirtumų vidurkis iš cobas® CMV atėmus TaqMan® CMV tyrimo vertę ($\log_{10}$ TV/ml) tipiniais sprendimo priėmimo intervalais (TV/ml) VOP populiacijoje

Mėginiai	Tipiniai sprendimo priėmimo intervalai ^a (TV/ml)	N	Vidutinis skirtumas tarp porinių mėginių ($\log_{10}$ TV/ml)	Vidutinio skirtumo tarp porinių mėginių SP ($\log_{10}$ TV/ml)	95 % PI ($\log_{10}$ TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Klinikiniai ir papildyti	$\geq 1,0E+05$	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Klinikiniai ir papildyti	Bendra	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Klinikinis	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Klinikinis	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Klinikinis	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Klinikinis	$\geq 1,0E+05$	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Klinikinis	Bendra	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Papildytas	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Papildytas	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Papildytas	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Papildytas	$\geq 1,0E+05$	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Papildytas	Bendra	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo 1,37E+02 TV/ml iki 9,1E+06 TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą. Linijinį intervalą atitinkantys porinių mėginių rezultatai abiejuose tyrimuose buvo paskirstyti į tipinius sprendimo priėmimo rezultatus remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).

^a Lygiaverčiai tipiniai sprendimo priėmimo intervalai (TV/ml): nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03 (TV/ml) = nuo 2,137 iki < 3,301 ($\log_{10}$ TV/ml), nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04 (TV/ml) = nuo 3,301 iki < 4,301 ($\log_{10}$ TV/ml), nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05 (TV/ml) = nuo 4,301 iki < 5,000 ($\log_{10}$ TV/ml) ir $\geq 1,0E+05$ (TV/ml) = $\geq 5,000$ ($\log_{10}$ TV/ml).

N = porinių mėginių skaičius; SP = standartinė paklaida; PI = pasikliautinis intervalas.

Leistinasis bendrasis skirtumas (LBS)

36 lentelė ir 9 pav. – 11 pav. toliau pateikiami LBS rezultatai, gauti pagal individualius porinius skirtumus tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, palyginti su jų vidurkiu taikant tipines slenkstines vertes, ir apskaičiuojama porinių rezultatų procentinė vertė LBS zonoje.

36 lentelė. VOP populiacijos mėginių, atitinkančių leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) zonos intervalus (TV/ml), procentinė vertė (cobas® CMV palyginti su TaqMan® CMV tyrimu)

Mėginiai	Intervalo kategorija	Intervalo atkarpa ^a (TV/ml)	Porinių mėginių LBS zonoje procentinė vertė % (n/N)
Klinikiniai ir papildyti	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Klinikiniai ir papildyti	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Klinikiniai ir papildyti	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Klinikiniai ir papildyti	Bendra	-	94,3 % (512/543)
Klinikinis	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Klinikinis	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Klinikinis	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Klinikinis	Bendra	-	93,0 % (414/445)
Papildytas	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Papildytas	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Papildytas	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Papildytas	Bendra	-	100,0 % (98/98)

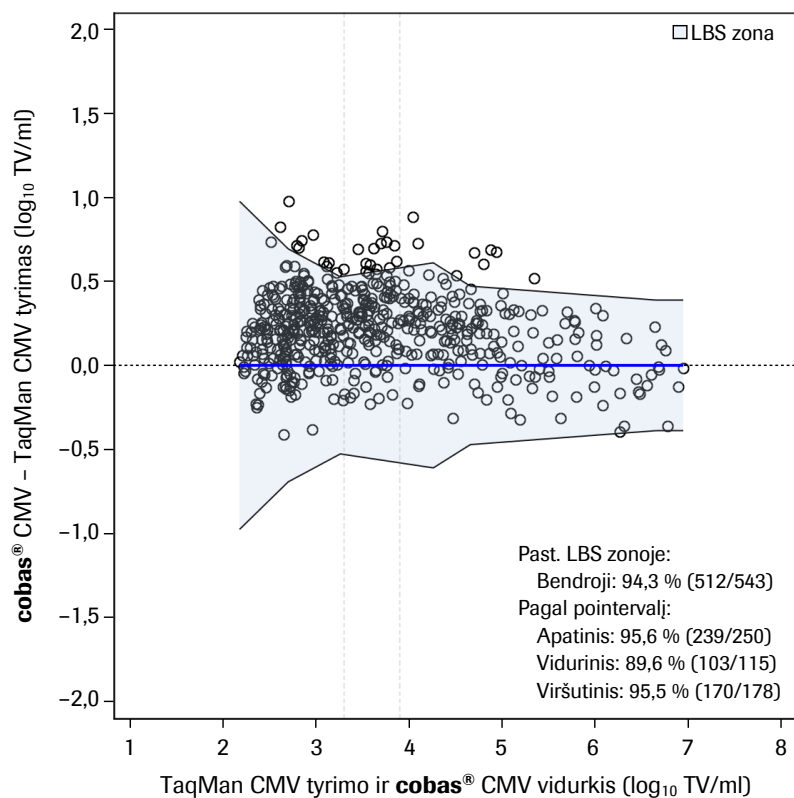
Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo 1,37E+02 TV/ml iki 9,1E+06 TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą. Poriniai rezultatai į virusų kiekio intervalus buvo suskirstyti remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).
LBS zona = leistinojo bendrojo skirtumo zona.

^a Lygiaverčiai medicininio požiūriu svarbūs intervalai (TV/ml): nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03, nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03 ir nuo 8,0E+03 iki 9,1E+06 atitinkamai yra nuo 2,137 iki < 3,301, nuo 3,301 iki < 3,903 ir nuo 3,903 iki 6,959 ($\log_{10}$ TV/ml).

N = bendrasis porinių mėginių skaičius atitinkamame intervale.

n = porinių mėginių, įtrauktų į atitinkamo intervalo LBS zoną, skaičius.

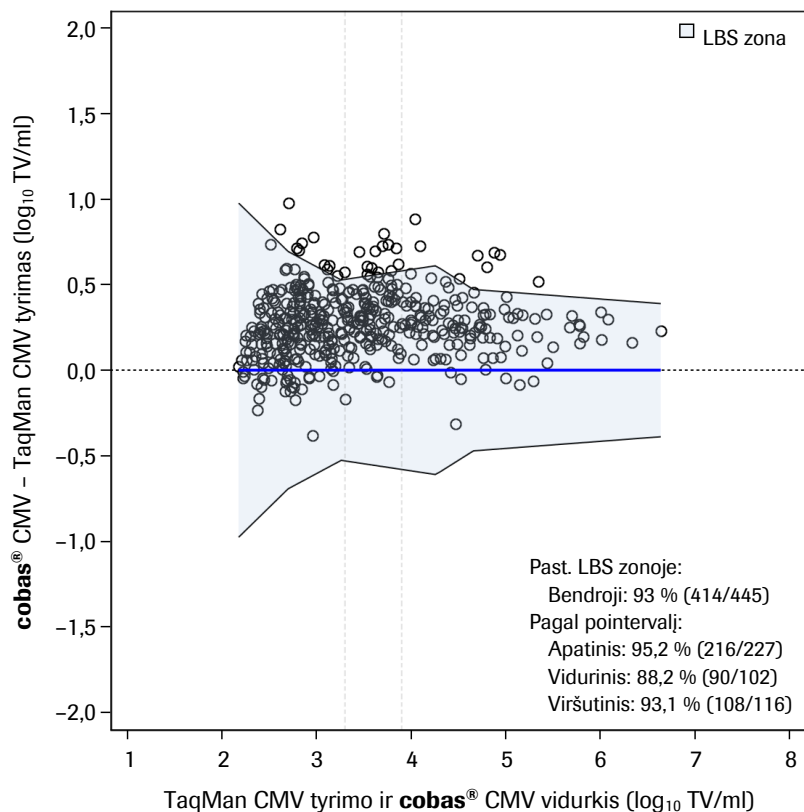
9 pav. Individualių virusų kiekio skirtumų, palyginti su jų vidurkais ($\log_{10}$ TV/ml) VOP populiacijoje, leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė (cobas® CMV, palyginti su TaqMan® CMV tyrimu; klinikiniai ir papildyti mėginiai)



LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų. Į paveikslėlį įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą. Poriniai rezultatai į virusų kiekio intervalus buvo suskirstyti remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).

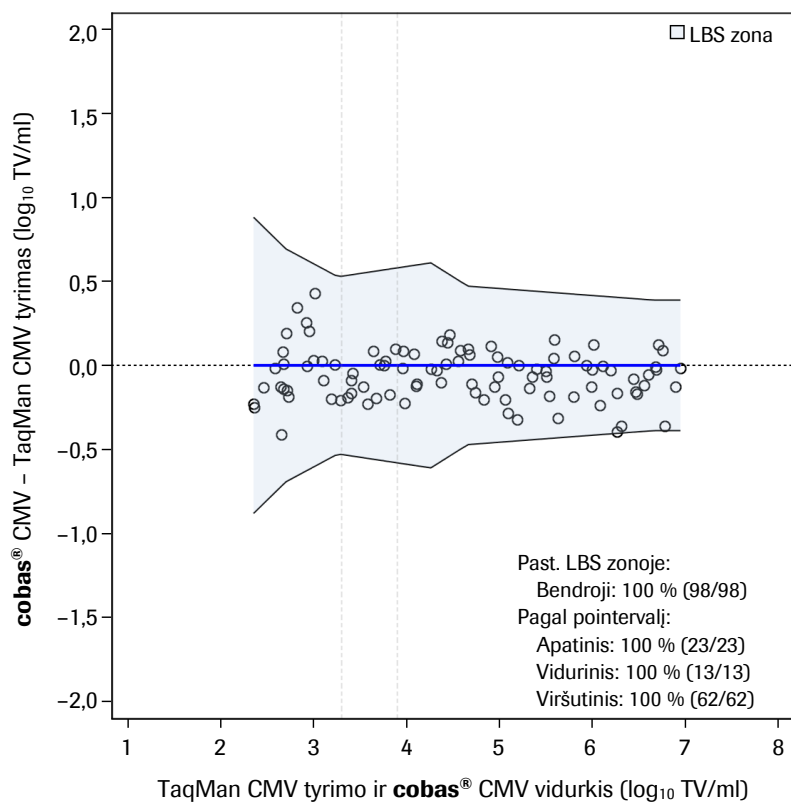
10 pav. Individualių virusų kiekio skirtumų, palyginti su jų vidurkais ($\log_{10}$ TV/ml) VOP populiacijoje, leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė (cobas® CMV, palyginti su TaqMan® CMV tyrimu; klinikiniai mėginiai)



LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 26 mėginiai, gauti iš 9 tiriamųjų. Į paveikslėlį įtraukti tik poriniai mėginiai su poriniais rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą. Poriniai rezultatai į virusų kiekio intervalus buvo suskirstyti remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).

11 pav. Individualių virusų kiekio skirtumų, palyginti su jų vidurkiais ($\log_{10}$ TV/ml) VOP populiacijoje, leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė (cobas® CMV, palyginti su TaqMan® CMV tyrimu; papildyti mėginiai)



LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

Sutapimas su neigiamais mėginiais

Su kiekvienu tyrimu buvo ištirti trisdešimt CMV IgG neigiamų mėginių; rezultatai pateikiami 37 lentelėje.

37 lentelė. CMV IgG neigiamų mėginių tyrimo rezultatai (cobas® CMV, palyginti su TaqMan® CMV tyrimu)

cobas® CMV (TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas (TV/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas (TV/ml) < 1,37E+02	TaqMan® CMV tyrimas (TV/ml) ≥ 1,37E+02	TaqMan® CMV tyrimas (TV/ml) Iš viso
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Iš viso	30	0	0	30

Pastaba. Apatinė kiekybinė riba (LLOQ) yra 1,37E+02 TV/ml su TaqMan® CMV tyrimu.

CMV = citomegalovirusas; IgG = imunoglobulinas G.

Klinikinio efektyvumo įvertinimas: kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) populiacija

Šis tyrimas buvo sukurtas įvertinti sutapimui tarp cobas® CMV ir COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV tyrimo kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) populiacijoje. Buvo tiriami iš 2 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, skirtingų dozių, daugiacentrio klinikinio tyrimo, per kurį buvo tiriamas profilaktinis CMV gydymas brincidofoviru,²¹ likę mėginiai.

Visi vertinti tinkami mėginiai per tam tikrą laiką buvo paimti iš 258 tiriamųjų. Buvo atlikta tiriamų mėginių, kurių kompensacijos koeficientas buvo $> 0,5 \log_{10}$ TV/ml, lyginant dviejų tyrimų rezultatus, ir tipinės grupės mėginių, kuriems matavimo kompensacijos koeficientas nebuvo taikytas, tikslinių regionų sekoskaita. Sekos, kurioms buvo būdingas $> 0,9 \log_{10}$ TV/ml vidutinis kompensacijos koeficientas, buvo apibrėžtos kaip „reikšmingos“. Buvo identifikuotos tik reikšmingos sekos, darančios poveikį taikiniams, tiriamiems COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV tyrimu.

38 lentelė toliau apibendrinamos 258 tiriamųjų demografinės ir klinikinės charakteristikos gydymo pradžioje.

38 lentelė. Tiriamųjų su KKLT demografinės ir gydymo pradžios klinikinės charakteristikos

Charakteristikos	Grupės	Statistiniai duomenys
Bendrasis tiriamųjų skaičius	Bendras skaičius, N	258
Amžius (metais)	Vidutinis $\pm$ SD	51 $\pm$ 12,3
Amžius (metais)	Mediana	51
Amžius (metais)	Intervalas	21–71
Lytis, n (%)	Vyras	144 (55,8 %)
Lytis, n (%)	Moteris	114 (44,2 %)
Etninė kilmė, n (%)	Lotynų Amerikos	24 (9,3 %)
Etninė kilmė, n (%)	Ne Lotynų Amerikos	230 (89,1 %)
Etninė kilmė, n (%)	Nežinoma	4 (1,6 %)
Rasė, n (%)	Azijiečiai	15 (5,8 %)
Rasė, n (%)	Juodaodžiai	10 (3,9 %)
Rasė, n (%)	Baltaodžiai	228 (88,4 %)
Rasė, n (%)	Kita	5 (1,9 %)
Tyrimo grupė, n (%)	Profilaktinis gydymas nuo CMV	164 (63,6 %)
Tyrimo grupė, n (%)	Placebas	61 (23,6 %)
Tyrimo grupė, n (%)	Neprašė atrankos	33 (12,8 %)

Pastaba. Prie atitinkamos tiriamojo charakteristikos, kurios informacijos nebuvo arba ji nebuvo pateikta, buvo pažymėta „nežinoma“. Į šią tyrimo grupę yra įtrauktos toliau nurodytos grupės, priklausančios profilaktinio gydymo nuo CMV kategorijai: CMX001 1-a gydymo grupė, CMX001 2-a gydymo grupė, CMX001 3-ią gydymo grupę ir CMX001 4-a gydymo grupę.

CMV = citomegalovirusas, SN = standartinis nuokrypis.

Klinikinis sutapimas KKLТ populiacijoje

Sutapimas gydymo pradžioje, remiantis virusų kiekio slenkstinėmis vertėmis

39 lentelė rodomas sutapimas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, taikant neaptikto taikinio slenkstinę vertę gydymo pradžioje tiriamiesiems, pradėjusiems gydymą nuo CMV.

39 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo rezultatų sutapimo analizė, taikant neaptikto taikinio slenkstinę vertę KKLТ populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas Detected	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Iš viso	19	48	67	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
p reikšmė ^a	0,0078	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik pacientų, kurie buvo gydomi nuo CMV, poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

* 1 iš 8 nesutampančių mėginių buvo gautas iš tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta reikšmingai nesutampanti seka.

^a Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

PI = pasikliautinis intervalas.

40 lentelė rodomas sutapimas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, taikant 1,37E+02 TV/ml slenkstinę vertę gydymo pradžioje tiriamiesiems, pradėjusiems gydymą nuo CMV.

40 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo rezultatų sutapimo analizė, taikant 1,37E+02 TV/ml slenkstinę vertę, KKLТ populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas ≥ 1,37E+02 TV/ml (≥ 2,137 log ₁₀ TV/ml)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
< 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log ₁₀ TV/ml)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 TV/ml (≥ 2,137 log ₁₀ TV/ml)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Iš viso	37	30	67	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Bendrasis procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p reikšmė ^a	1,0000	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik pacientų, kurie buvo gydomi nuo CMV, poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikinyne nebuvo aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 1,37E+02 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 1,37E+02 TV/ml (< 2,137 log₁₀ TV/ml)“.

0 iš 2 nesutampančių mėginių buvo gautas iš tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta reikšmingai nesutampanti seka.

^a Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1,0E+00 TV/ml = 1,1 kop./ml.

PI = pasikliautinis intervalas.

41 lentelė rodomas sutapimas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, taikant 5,0E+02 TV/ml slenkstinę vertę gydymo pradžioje tiriamiesiems, pradėjusiems gydymą nuo CMV.

41 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo rezultatų sutapimo analizė, taikant 5,0E+02 TV/ml slenkstinę vertę, KKLT populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 5,0E+02 TV/ml ($< 2,699 \log_{10} \text{TV/ml}$)	TaqMan® CMV tyrimas $\geq 5,0E+02 \text{ TV/ml}$ ($\geq 2,699 \log_{10} \text{TV/ml}$)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
< 5,0E+02 TV/ml ($< 2,699 \log_{10} \text{TV/ml}$)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
$\geq 5,0E+02 \text{ TV/ml}$ ($\geq 2,699 \log_{10} \text{TV/ml}$)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Iš viso	43	24	67	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Bendras procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
p reikšmė ^a	1,0000	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik pacientų, kurie buvo gydomi nuo CMV, poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikiny nebuv aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 5,0E+02 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 5,0E+02 TV/ml ($< 2,699 \log_{10} \text{TV/ml}$)“.

0 iš 1 nesutampantio mėginio buvo gautas iš tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta reikšmingai nesutampanti seka.

^a Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1,0E+00 TV/ml = 1,1 kop./ml.

PI = pasikliautinis intervalas.

42 lentelė rodomas sutapimas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo, taikant 1,8E+03 TV/ml slenkstinę vertę gydymo pradžioje tiriamiesiems, pradėjusiems gydymą nuo CMV.

42 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo rezultatų sutapimo analizė, taikant 1,8E+03 TV/ml slenkstinę vertę, KKLT populiacijoje

cobas® CMV gydymo pradžioje	TaqMan® CMV tyrimas < 1,8E+03 TV/ml ($< 3,255 \log_{10} \text{TV/ml}$)	TaqMan® CMV tyrimas $\geq 1,8E+03 \text{ TV/ml}$ ($\geq 3,255 \log_{10} \text{TV/ml}$)	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
< 1,8E+03 TV/ml ($< 3,255 \log_{10} \text{TV/ml}$)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
$\geq 1,8E+03 \text{ TV/ml}$ ($\geq 3,255 \log_{10} \text{TV/ml}$)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Iš viso	50	17	67	-
Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Bendras procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p reikšmė ^a	0,5000	-	-	-

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti tik pacientų, kurie buvo gydomi nuo CMV, poriniai mėginiai, tinkami klinikinio sutapimo analizei atlikti gydymo pradžioje.

Mėginių, kuriuose taikiny nebuv aptiktas arba kurių aptinkamas virusų kiekis nesiekė 1,8E+03 TV/ml, rezultatai buvo klasifikuoti kaip „< 1,8E+03 TV/ml ($< 3,255 \log_{10} \text{TV/ml}$)“.

0 iš 2 nesutampantių mėginių buvo gautas iš tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta reikšmingai nesutampanti seka.

^a Apskaičiuota pagal McNemaro tyrimą.

1,0E+00 TV/ml = 1,1 kop./ml; 1,8E+03 TV/ml = 2 000 kop./ml.

PI = pasikliautinis intervalas.

CMV epizodo pabaigos analizė

43 lentelė toliau rodoma CMV epizodo pabaigos sutapimo analizė pagal laiko momentus vireminiams tiriamiesiems, kurie pradėjo gydymą nuo CMV.

43 lentelė. CMV epizodo pabaigos sutapimo analizė pagal laiko momentus vireminiams KKLt tiriamiesiems, kurie pradėjo gydymą nuo CMV

Laiko momentas	cobas® CMV	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas baigėsi ^a	TaqMan® CMV tyrimas CMV epizodas nesibaigė	Iš viso	Eilučių sutapimas (95 % tikslus PI)
14 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	0	0	0	NC
14 diena	CMV epizodas nesibaigė	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
14 diena	Iš viso	0	14	14	-
14 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	NC	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
14 diena	Bendras procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-
21 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
21 diena	CMV epizodas nesibaigė	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
21 diena	Iš viso	1	12	13	-
21 diena	Stulpelių sutapimas (95 % tikslus PI)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
21 diena	Bendras procentinis sutapimas (95 % tikslus PI)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
28 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
28 diena	CMV epizodas nesibaigė	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
28 diena	Iš viso	2	7	9	-
28 diena	Stulpelių sutapimas	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)	-	-
28 diena	Bendras procentinis sutapimas	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
49 diena	CMV epizodas baigėsi ^a	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
49 diena	CMV epizodas nesibaigė	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
49 diena	Iš viso	3	1	4	-
49 diena	Stulpelių sutapimas	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
49 diena	Bendras procentinis sutapimas	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Pastaba. Į šią lentelę buvo įtraukti tik tiriamieji su poriniais rezultatais, tinkamais vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę 14, 21, 28 arba 49 dieną po gydymo nuo CMV pradžios ir kurių epizodo pabaigos būseną buvo nustatyta atitinkamu tyrimu. Dviejų tiriamųjų CMV epizodo pabaiga abiem tyrimais buvo nustatyta 28 dieną, o jų epizodo pabaigos būseną buvo perkelta į 49 dieną. Nei vienam iš tiriamųjų, įtrauktam į šią analizę, nebuvo nustatytas reikšmingas sekos nesutapimas.

^a CMV epizodo pabaiga buvo nustatyta pagal 2 vienas po kito tirtus mėginius (pageidautina paimtus su vienos savaitės pertrauka), kurie buvo tirti žemiau TaqMan® CMV tyrimo LLoQ ribos (137 TV/ml) – tai atitinka šiuo metu galiojančių gairių rekomendacijas, t. y. gydant ūminius CMV epizodus virusų siekio galutinis rezultatas laikomas pasiektas gavus 2 vienas po kito tirtų mėginių neigiamus rezultatus.

CMV = citomegalovirusas. NC = neapskaičiuojamas.

44 lentelė toliau parodytos bendrojo procentinio sutapimo vertės, gautos atlikus CMV epizodo pabaigos sutapimo analizę tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo vireminiams pacientams 14 dieną, 21 dieną, 28 dieną ir 49 dieną. BPS buvo apskaičiuotas kaip visų tiriamųjų laiko momentų 100 %. Taip buvo patenkintas BPS priimtino kriterijus.

44 lentelė. Vireminių KKLTT tiriamųjų, pradėjusių gydymą nuo CMV, CMV epizodo pabaigos sutapimo analizės bendrasis procentinis sutapimas

Laiko momentas	Bendras procentinis sutapimas nekoreguotas	Bendras procentinis sutapimas koreguotas	Bendras procentinis sutapimas	95 % tikslus PI, bendras procentinis sutapimas
14 diena	100,0 % (14/14)	NC	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
21 diena	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
28 diena	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
49 diena	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Pastaba. Dviejų tiriamųjų CMV epizodo pabaiga abiem tyrimais buvo nustatyta 28 dieną, o jų epizodo pabaigos būsena buvo perkelta į 49 dieną. Nei vienam iš tiriamųjų, įtrauktam į šią analizę, nebuvo nustatytas reikšmingas sekos nesutapimas. CMV epizodo pabaiga buvo nustatyta pagal 2 vienas po kito tirtus mėginius (pageidautina paimitus su vienos savaitės pertrauka), kurie buvo tirti žemiau TaqMan® CMV tyrimo LLoQ ribos (1,37E+02 TV/ml) – tai atitinka šiuo metu galiojančių gairių rekomendacijas, t. y. gydant ūminius CMV epizodus virusų siekio galutinis rezultatas laikomas pasiektas gavus 2 vienas po kito tirtų mėginių neigiamus rezultatus.

CMV = citomegalovirusas; LLoQ = apatinė kiekybinė riba; NC = neapskaičiuojama.

Bendras sutapimas tam tikru virusų kiekiu lygiu

45 lentelė toliau parodytas cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo visų 1 367 porinių mėginių, gautų iš klinikinio sutapimo tyrimo, virusų kiekio rezultatų bendrasis sutapimas.

45 lentelė. Bendrasis sutapimas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV virusų kiekio rezultatų KKLTT populiacijoje

Visi poriniai mėginiai cobas® CMV (log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) < 2,137	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,137 iki < 2,699	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,699 iki < 3,255	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 3,255 iki < 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Iš viso
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
Nuo 2,137 iki < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
Nuo 2,699 iki < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
Nuo 3,255 iki 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Iš viso	1 073	175	50	30	27	12	1 367

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti visi poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę. cobas® CMV apatinė kiekybinė riba (LLoQ) yra 3,45E+01 TV/ml, TaqMan® CMV tyrimo – 1,37E+02 TV/ml. Rezultatai buvo priskirti vienam iš penkių virusų kiekio intervalų pagal kiekvieno atitinkamo tyrimo TV/ml rezultatą.

Į šią lentelę įtraukti 7 mėginiai iš 3 tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas reikšmingas sekos nesutapimas.

* Mėginys gautas iš tiriamojo su reikšmingu sekos nesutapimu.

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

46 lentelė toliau KKLТ pacientų visų porinių mėginių virusų kiekio rezultatų sutapimas apibendrintas pagal skirtingas slenkstines vertes (taikiny s neaptiktas, 137 TV/ml, 500 TV/ml ir 1 800 TV/ml).

46 lentelė. KKLТ pacientų virusų kiekio rezultatų sutapimo apibendrinimas pagal skirtingas slenkstines vertes (visi poriniai mėginiai)

Slenkstinė vertė	Procentinis sutapimas < slenkstinė vertė 95 % tikslus PI (n/N)	Procentinis sutapimas ≥ slenkstinė vertė 95 % tikslus PI (n/N)	Bendrasis procentinis sutapimas 95 % tikslus PI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1 073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1 187/1 367)
1,37E+02 TV/ml (2,137 log ₁₀ TV/ml)	98,8 % (98,0 %, 99,3 %) (1 233/1 248)	90,8 % (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1 341/1 367)
5,0E+02 TV/ml (2,699 log ₁₀ TV/ml)	98,5 % (97,7 %, 99,1 %) (1 279/1 298)	89,9 % (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	98,1 % (97,2 %, 98,8 %) (1 341/1 367)
1,8E+03 TV/ml (3,255 log ₁₀ TV/ml)	99,4 % (98,8 %, 99,7 %) (1 320/1 328)	94,9 % (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	99,3 % (98,7 %, 99,6 %) (1 357/1 367)

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti visi poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę. cobas® CMV tyrimo LoD yra 3,45E+01 TV/ml. TaqMan® CMV tyrimo LoD yra 1,37E+02 TV/ml.

95 % pasikliautinis intervalas (PI) buvo apskaičiuotas taikant tikslųjį metodą, darant prielaidą, kad mėginiai tarpusavyje nepriklausomi.

1 TV/ml = 1,1 kop./ml; LoD = aptikimo riba.

47 lentelė toliau pateikti virusų kiekio rezultatų, gautų **cobas® CMV** ir **TaqMan® CMV** tyrimu ištyrus pacientų, pradėjusių gydymą nuo CMV, mėginius, kurie buvo paimti protokole nurodytais laiko momentais po gydymo nuo CMV pradžios, bendrojo sutapimo vertės.

47 lentelė. **cobas® CMV** ir **TaqMan® CMV** tyrimu ištyrus KKLt populiacijos pacientų, pradėjusių gydymą nuo CMV, mėginius gauto virusų kiekio bendrasis sutapimas tiriamaisiais laiko momentais po gydymo nuo CMV pradžios

Visi laiko momentai cobas® CMV (log ₁₀ TV/ml)	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) < 2,137	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,137 iki < 2,699	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 2,699 iki < 3,255	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Nuo 3,255 iki < 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV tyrimas (log ₁₀ TV/ml) Iš viso
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
Nuo 2,137 iki < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
Nuo 2,699 iki < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
Nuo 3,255 iki 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Iš viso	28	9	2	4	1	1	45

Pastaba. Į šią lentelę buvo įtraukti tik poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo laiko momentais (14 dieną, 21 dieną, 28 dieną arba 49 dieną) analizę. **cobas® CMV** apatinė kiekybinė riba (LLOQ) yra 3,45E+01 TV/ml, **TaqMan® CMV** tyrimo – 1,37E+02 TV/ml.

Rezultatai buvo priskirti vienam iš penkių virusų kiekio intervalų pagal kiekvieno atitinkamo tyrimo TV/ml rezultatą.

* Mėginys gautas iš tiriamojo su reikšmingu sekos nesutapimu.

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

48 lentelė toliau KKLТ pacientų porinių mėginių virusų kiekio rezultatų dominančiais laiko momentais po gydymo nuo CMV pradžios sutapimas apibendrintas pagal skirtingas slenkstines vertes (taikinyne neaptiktas, 137 TV/ml, 500 TV/ml ir 1 800 TV/ml).

48 lentelė. KKLТ pacientų virusų kiekio rezultatų sutapimo apibendrinimas pagal skirtingas slenkstines vertes (mėginiai buvo gauti tiriamaisiais laiko momentais po gydymo nuo CMV pradžios)

Slenkstinė vertė	Procentinis sutapimas < slenkstinė vertė 95 % tikslus PI (n/N)	Procentinis sutapimas ≥ slenkstinė vertė 95 % tikslus PI (n/N)	Bendras procentinis sutapimas 95 % tikslus PI (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 TV/ml (2,137 log ₁₀ TV/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 TV/ml (2,699 log ₁₀ TV/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 TV/ml (3,255 log ₁₀ TV/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)

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti visi poriniai mėginiai, tinkami vertinti atliekant klinikinio sutapimo analizę. cobas® CMV tyrimo LoD yra 3,45E+01 TV/ml. TaqMan® CMV tyrimo LoD yra 1,37E+02 TV/ml.

95 % pasikliautinis intervalas (PI) buvo apskaičiuotas taikant tikslųjį metodą, darant prielaidą, kad mėginiai tarpusavyje nepriklausomi.
1 TV/ml = 1,1 kop./ml; LoD = aptikimo riba.

Pacientų su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija populiacijos metodų palyginimas

Buvo atliktas metodų palyginimo tyrimas, siekiant įvertinti cobas® CMV efektyvumą, lyginant su kitu, FDA patvirtintu CMV virusų kiekio tyrimu – TaqMan® CMV tyrimu, tiriant kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos populiaciją. Tyrimui buvo naudojami 204 poriniai mėginiai, įskaitant 107 CMV teigiamus mėginius iš pirmiau minimo 2 fazės profilaktinio gydymo nuo CMV tyrimo, ir dar 97 papildyti mėginiai, gauti iš neigiamą plazmą, gautą iš KKLTL pacientų, pridėjus CMV viruso pasėlio (Merlino atmainos).

49 lentelė pateikiami cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) Demingo regresijos apskaičiuotieji parametrai pagal mėginio tipą.

49 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) KKLTL populiacijoje Demingo regresijos apskaičiuotieji parametrai pagal mėginio tipą

Mėginio tipas	Porinių mėginių skaičius	Parametras	Apskaičiuotas parametras	Standartinė paklaida	95 % PI ^a 95 % kartotinės atrankos PI ^b	r
Klinikiniai ir papildyti	204	Atkarpa	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Klinikiniai ir papildyti	204	Nuolydis	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Klinikinis	107	Atkarpa	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Klinikinis	107	Nuolydis	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Papildytas	97	Atkarpa	-0,097 Nėra	0,063	(-0,223, 0,028) Nėra	0,99
Papildytas	97	Nuolydis	1,025 Nėra	0,012	(1,000, 1,049) Nėra	0,99

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik poriniai klinikiniai ir papildyti mėginiai su rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo $1,37E+02$ TV/ml iki $9,1E+06$ TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą.

^a Tariamasis nepriklausomumas tarp mėginių.

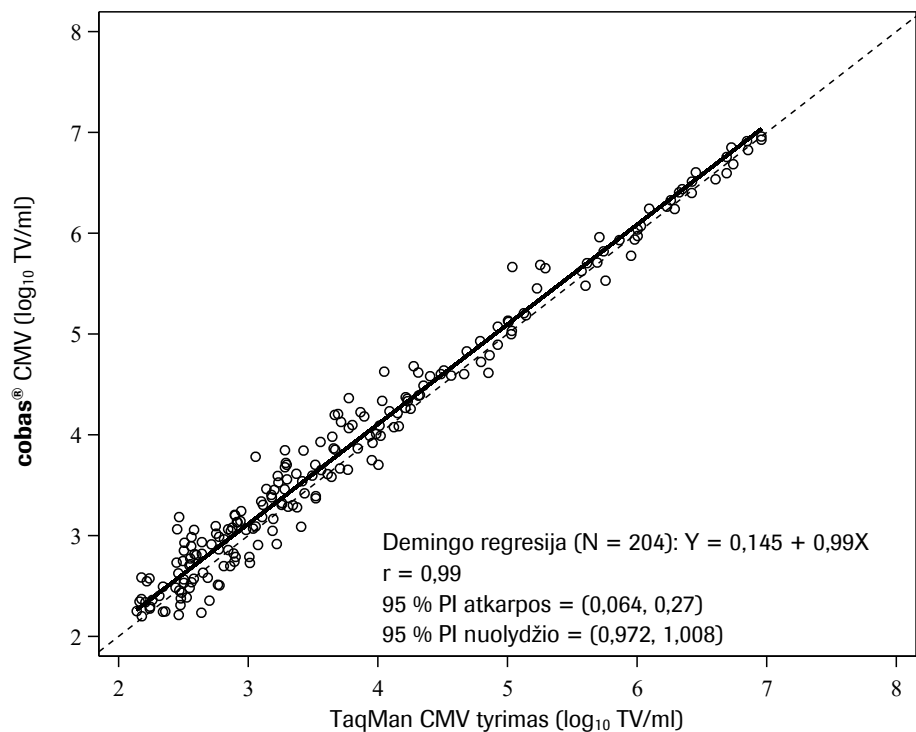
^b Pakoreguota koreliacija tarp mėginių, gautų iš to paties tiriamojo, naudojant kartotinės atrankos metodą ir 500 pakartojimų.

* Rodo kartotinės atrankos metodu gautą apskaičiuotą parametru pasiskirstymo 50-ąjį procentilį.

PI = pasikliautinis intervalas; cobas® CMV = cobas® CMV, skirtas naudoti cobas® 6800/8800 sistemose; r = koreliacijos koeficientas.

12 pav. toliau pateikiama **cobas**® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus klinikinius ir papildytus mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) Demingo regresijos kreivė.

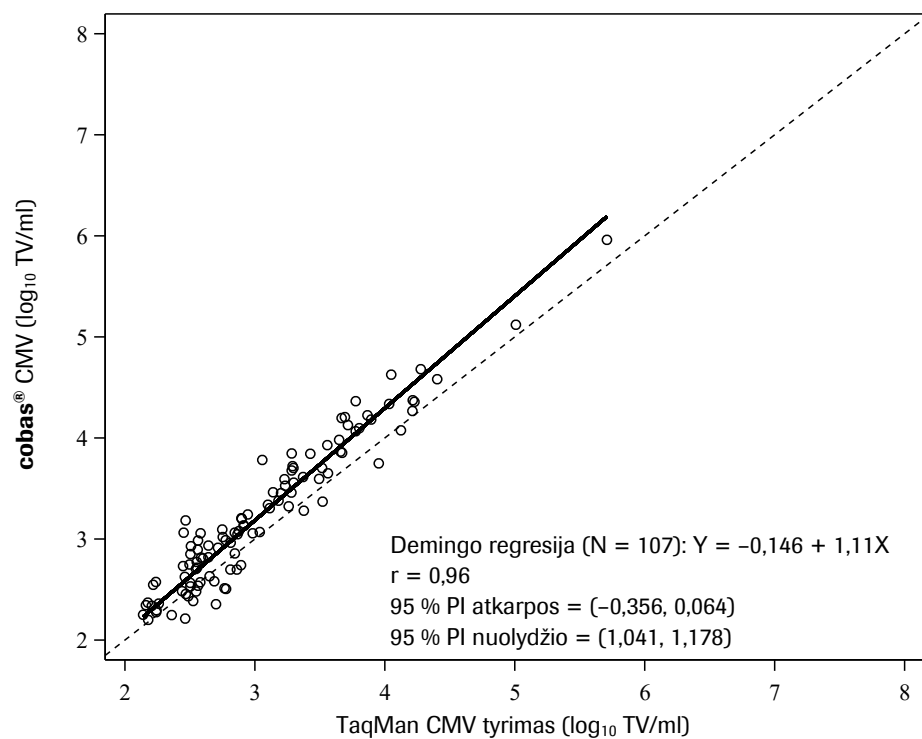
12 pav. KKLTL populiacijos virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) linijinės Demingo regresijos kreivė (klinikiniai ir papildyti mėginiai)



Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų.
 PI = pasikliautinis intervalas; r = koreliacijos koeficientas.

13 pav. toliau pateikiami cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus klinikinius mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) Demingo regresijos kreivė.

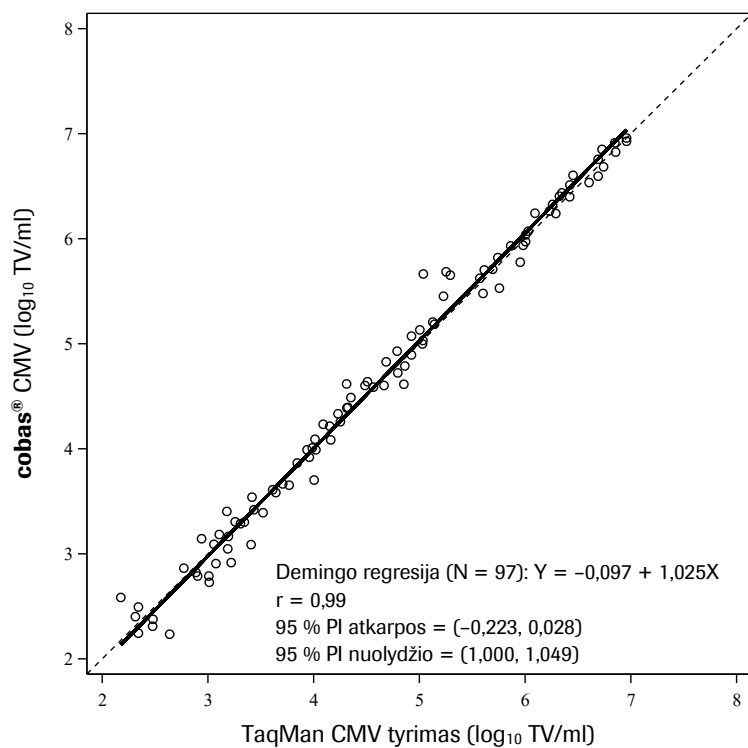
13 pav. Virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) KKLТ populiacijoje (klinikiniai mėginiai) Demingo linijinės regresijos kreivė



Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų.
 PI = pasikliautinis intervalas; r = koreliacijos koeficientas.

14 pav. toliau pateikiama **cobas®** CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus papildytus mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) Demingo regresijos kreivė.

14 pav. Virusų kiekio ($\log_{10}$ TV/ml) KKLТ populiacijoje (papildyti mėginiai) Demingo linijinės regresijos kreivė



PI = pasikliautinis intervalas; r = koreliacijos koeficientas.

Tam tikrų virusų lygių paklaida

50 lentelė toliau pateikiama paklaida tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo penkiais pasirinktais virusų kiekio lygiais nuo 2,14 log₁₀ TV/ml iki 7,00 log₁₀ TV/ml su asocijuotais netransformuotais ekvivalentais.

50 lentelė. Paklaida tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo (log₁₀ TV/ml) penkiais pasirinktais virusų kiekio lygiais (klinikiniai ir papildyti mėginiai) KKLTT populiacijoje

Mėginio tipas	Virusų kiekio lygis (pagal TaqMan® CMV tyrimą)	Sisteminis skirtumas tarp cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo
Klinikiniai ir papildyti	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	0,124 log ₁₀ TV/ml (4,51E+01 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	0,118 log ₁₀ TV/ml (1,56E+02 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	0,112 log ₁₀ TV/ml (5,32E+02 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	0,105 log ₁₀ TV/ml (2,74E+03 TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	0,075 log ₁₀ TV/ml (1,89E+06 TV/ml)
Klinikinis	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	0,089 log ₁₀ TV/ml (3,12E+01 TV/ml)
Klinikinis	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	0,151 log ₁₀ TV/ml (2,08E+02 TV/ml)
Klinikinis	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	0,212 log ₁₀ TV/ml (1,13E+03 TV/ml)
Klinikinis	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	0,294 log ₁₀ TV/ml (9,68E+03 TV/ml)
Klinikinis	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	0,624 log ₁₀ TV/ml (3,21E+07 TV/ml)
Papildytas	2,137 log ₁₀ TV/ml (1,37E+02 TV/ml)	-0,044 log ₁₀ TV/ml (-1,31E+01 TV/ml)
Papildytas	2,699 log ₁₀ TV/ml (5,00E+02 TV/ml)	-0,030 log ₁₀ TV/ml (-3,29E+01 TV/ml)
Papildytas	3,255 log ₁₀ TV/ml (1,80E+03 TV/ml)	-0,016 log ₁₀ TV/ml (-6,36E+01 TV/ml)
Papildytas	4,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+04 TV/ml)	0,003 log ₁₀ TV/ml (6,93E+01 TV/ml)
Papildytas	7,000 log ₁₀ TV/ml (1,00E+07 TV/ml)	0,078 log ₁₀ TV/ml (1,97E+06 TV/ml)

Vidutinis skirtumas tarp porinių mėginių

51 lentelė toliau pateikiama apskaičiuotoji paklaida kaip porinių mėginių virusų kiekio skirtumo stebimas vidurkis pagal mėginio tipą. Buvo nustatyta klinikinių ir papildytų mėginių bendrojo linijinio intervalo 0,107 log₁₀ TV/ml vidutinė bendroji sisteminė paklaida. Lentelėje apskaičiuotoji paklaida taip pat parodyta pagal tipinius sprendimo priėmimo intervalus.

51 lentelė. cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimo porinių mėginių virusų kiekio skirtumo vidurkis (log₁₀ TV/ml) tipiniais sprendimo priėmimo intervalais (TV/ml) KKLTL populiacijoje pagal mėginio tipą

Mėginio tipas	Tipiniai sprendimo priėmimo intervalai (TV/ml) ^a	N	Vidutinis skirtumas tarp porinių mėginių (log ₁₀ TV/ml)	Vidutinio skirtumo tarp porinių mėginių SP (log ₁₀ TV/ml)	95 % PI (log ₁₀ TV/ml)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Klinikiniai ir papildyti	Nuo 1,0E+05 iki 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Klinikiniai ir papildyti	Bendra	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Klinikinis	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Klinikinis	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Klinikinis	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Klinikinis	Nuo 1,0E+05 iki 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Klinikinis	Bendra	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Papildytas	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Papildytas	Nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Papildytas	Nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Papildytas	Nuo 1,0E+05 iki 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Papildytas	Bendra	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik jungtiniai poriniai klinikiniai ir papildyti mėginiai su rezultatais, kurių kiekvienas atitiko intervalą nuo 1,37E+02 TV/ml iki 9,1E+06 TV/ml, t. y. iš dalies sutampantį linijinį abiejų tyrimų intervalą. Poriniai rezultatai į medicininiu požiūriu tinkamus intervalus buvo suskirstyti remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).

PI = pasikliautinis intervalas; N = porinių mėginių skaičius; SP = standartinė paklaida.

^a Lygiaverčiai tipiniai sprendimo priėmimo intervalai (TV/ml): nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03 (TV/ml) = nuo 2,137 iki < 3,301 (log₁₀ TV/ml), nuo 2,0E+03 iki < 2,0E+04 (TV/ml) = nuo 3,301 iki < 4,301 (log₁₀ TV/ml), nuo 2,0E+04 iki < 1,0E+05 (TV/ml) = nuo 4,301 iki < 5,000 (log₁₀ TV/ml) ir ≥ 1,0E+05 (TV/ml) = ≥ 5,000 (log₁₀ TV/ml).

Leistinasis bendrasis skirtumas

52 lentelė toliau pateiktos rezultatų procentinės vertės leistiniojo bendrojo skirtumo zonos apatiniame, viduriniame ir viršutiniame intervaluose pagal mėginio tipą.

52 lentelė. KKLT populiacijos mėginių procentinės vertės leistiniojo bendrojo skirtumo zonos apatiniame, viduriniame ir viršutiniame intervaluose pagal mėginio tipą

Mėginio tipas	Intervalo kategorija	Intervalo atkarpa (TV/ml) ^a	Porinių mėginių LBS zonoje procentinė vertė
Klinikiniai ir papildyti	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Klinikiniai ir papildyti	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Klinikiniai ir papildyti	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Klinikiniai ir papildyti	Bendra	-	98,0 % (200/204)
Klinikinis	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Klinikinis	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Klinikinis	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Klinikinis	Bendra	-	97,2 % (104/107)
Papildytas	Apatinė	Nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Papildytas	Vidurinė	Nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Papildytas	Viršutinė	Nuo 8,0E+03 iki 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Papildytas	Bendra	-	99,0 % (96/97)

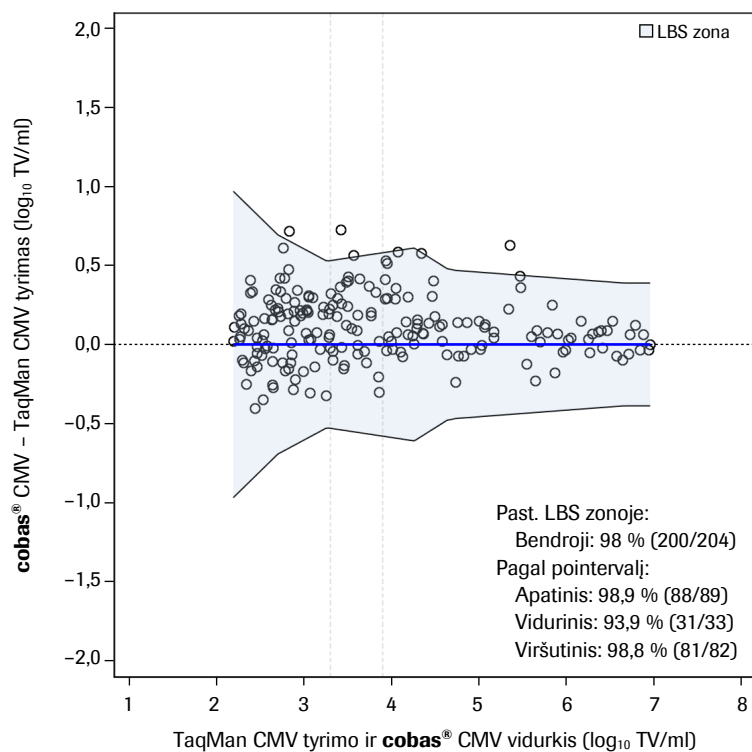
Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų. Į lentelę įtraukti tik poriniai mėginiai, kurių rezultatai atitiko intervalą nuo 1,37E+02 TV/ml iki 9,1E+06 TV/ml, t. y. bendrą linijinį abiejų tyrimų intervalą. Poriniai rezultatai į intervalus buvo suskirstyti remiantis TaqMan® CMV tyrimo rezultatais (TV/ml).

LBS = leistinasis bendrasis skirtumas.

^a Lygiavėčiai medicininiu požiūriu svarbūs intervalai (TV/ml): nuo 1,37E+02 iki < 2,0E+03, nuo 2,0E+03 iki < 8,0E+03 ir nuo 8,0E+03 iki 9,1E+06 atitinkamai yra nuo 2,137 iki < 3,301, nuo 3,301 iki < 3,903 ir nuo 3,903 iki 6,959 (log₁₀ TV/ml).

15 pav. toliau pateikiama **cobas**® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus klinikinius ir papildytus mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) leistinojo bendrojo skirtumo kreivė.

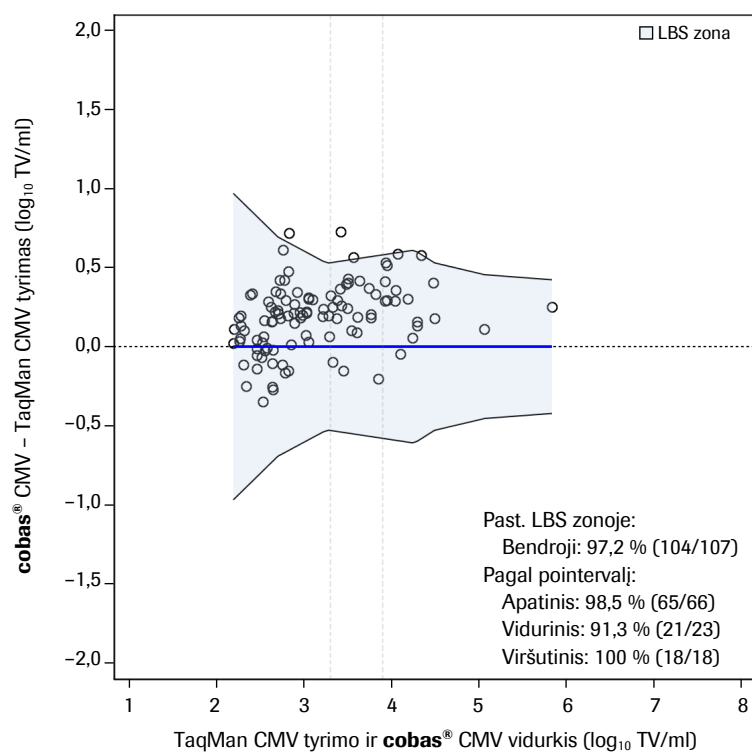
15 pav. Virusų kiekio skirtumo ($\log_{10}$ TV/ml) KKLTL populiacijoje (klinikiniai ir papildyti mėginiai) leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė



Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų.
 LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

16 pav. toliau pateikiami cobas® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus klinikinius mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) leistinojo bendrojo skirtumo kreivė.

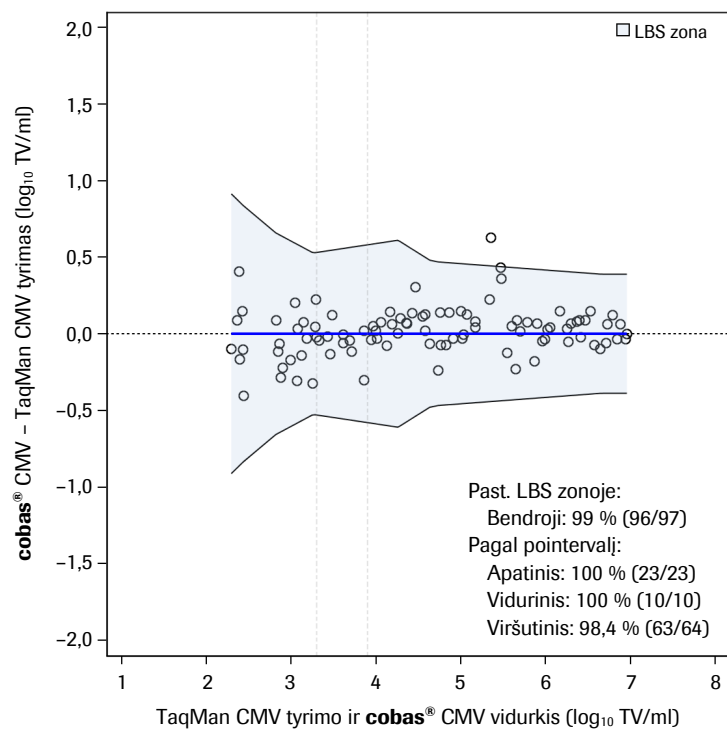
16 pav. Virusų kiekio skirtumo ($\log_{10}$ TV/ml) KKLt populiacijoje (klinikiniai mėginiai) leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė



Pastaba. Dėl reikšmingo sekų nesutapimo į metodų palyginimo analizę nebuvo įtraukti 7 mėginiai, gauti iš 3 tiriamųjų.
LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

17 pav. toliau pateikiama **cobas**® CMV ir TaqMan® CMV tyrimu ištyrus papildytus mėginius gautų virusų kiekio rezultatų ($\log_{10}$ TV/ml) leistinojo bendrojo skirtumo kreivė.

17 pav. Virusų kiekio skirtumo ($\log_{10}$ TV/ml) KKLТ populiacijoje (papildyti mėginiai) leistinojo bendrojo skirtumo (LBS) kreivė



LBS = leistinasis bendrasis skirtumas; Past. = pastebėjimai.

Sutapimas su neigiamais mėginiais

Su kiekvienu tyrimu buvo ištirti trisdešimt CMV IgG neigiamų mėginių iš pacientų KKLt; rezultatai pateikiami toliau esančioje 53 lentelėje.

53 lentelė. CMV IgG neigiamų mėginių tyrimo rezultatai, gauti su **cobas®** CMV ir TaqMan® CMV tyrimu

cobas® CMV	TaqMan® CMV tyrimas Target Not Detected	TaqMan® CMV tyrimas < 1,37E+02 TV/ml	TaqMan® CMV tyrimas ≥ 1,37E+02 TV/ml	Iš viso
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 TV/ml	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 TV/ml	0	0	0	0
Iš viso	30	0	0	30

Pastaba. **cobas®** CMV apatinė kiekybinė riba yra 34,5 TV/ml, TaqMan® CMV tyrimo – 1,37E+02 TV/ml.

IgG = imunoglobulinas G.

Išvados

cobas® CMV kiekybiškai įvertina CMV DNR lygį EDTA plazmoje ir gaunamas geras sutapimas su FDA patvirtintu TaqMan® CMV tyrimu. Šių tyrimų rezultatai rodo **cobas®** CMV ir TaqMan® CMV tyrimo klinikinį sutapimą, kai šie tyrimai naudojami stebėti viso organo persodinimo pacientų ir kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos pacientų gydymui.

Sistemų ekvivalentiškumas / sistemų palyginimas

cobas® 5800, **cobas®** 6800 ir **cobas®** 8800 sistemų ekvivalentiškumas buvo įvertintas atlikus efektyvumo tyrimus.

Naudojimo instrukcijose pateikti rezultatai rodo, kad pagal efektyvumą visos sistemos prilygsta viena kitai.

Papildoma informacija

Pagrindinės tyrimo ypatybės

Mėginio tipas	EDTA plazma
Minimalus reikiamas mėginio tūris	525 µl*
Apdorojamas mėginio tūris	350 µl
Analitinis jautrumas	34,5 TV/ml
Linijinis intervalas	34,5 TV/ml – 1E+07 TV/ml
Specifiškumas	100 %
Aptinkami genotipai	CMV B glikoproteino 1–4 genotipai
Aptikti vaistams atsparūs CMV mėginiai	CMV mėginiai, atsparūs ganciklovirui, valganciklovirui, cidofovirui ir foskarnetui

* **cobas omni** antrinių mėgintuvėlių tūrio nuostolis yra 0,175 ml. Kitų **cobas**® 5800/6800/8800 sistemai tinkamų mėgintuvėlių (žr. naudotojo pagalbinę medžiagą) tūrio nuostolis gali būti kitoks, todėl minimalus tūris gali būti didesnis arba mažesnis.

Ženkilai

Šie ženklai naudojami Roche PGR diagnostikos gaminiams žymėti.

54 lentelė. Simboliai, naudojami Roche PGR diagnostikos gaminiams žymėti

 Amžius arba gimimo data	 Priemonė nėra skirta tyrimui šalia paciento	 QS TV PGR reakcijos metu; naudokite QS tarptautinius vienetų (TV) PGR reakcijos metu, kai skaičiuojami rezultatai.
 Papildoma programinė įranga	 Priemonė nėra skirta savarankiškam išsityrimui	 Serijos numeris
 Priskirta skalė (kop./ml)	 Platintojas (Pastaba: po šiuo ženklu gali būti nurodyta atitinkama šalis / regionas.)	 Vieta
 Priskirta skalė (TV/ml)	 Nenaudoti pakartotinai	 Standartinė procedūra
 Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje	 Moteris	 Sterilizuota etileno oksidu
 Brūkšnių kodų duomenų lapas	 Skirta tik IVD efektyvumui įvertinti	 Laikyti tamsoje
 Partijos kodas	 Visuotinis prekės numeris	 Temperatūros ribojimas
 Biologinė rizika	 Importuotojas	 Tyrimo nustatymų laikmena
 Katalogo numeris	 <i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė	 Šiuo galu į viršų
 CE atitikties ženklavimas; ši priemonė atitinka <i>in vitro</i> diagnostikos medicinos priemonės CE ženklavimo reikalavimus	 Priskirtos skalės apatinė riba	 Ypač tiksli procedūra
 Paėmimo data	 Vyras	 Unikalus priemonės identifikatorius
 Žiūrėti naudojimo instrukcijas	 Gamintojas	 Priskirtos skalės viršutinė riba
 Yra pakankamai <n> tyrimų	 Neigiama kontrolė	 Šlapimo užpildymo linija
 Rinkinio sudėtis	 Nesterilus	 Taikytina tik JAV: pagal federalinius įstatymus šį prietaisą galima parduoti tik gydytojui arba gydytojo nurodymu.
 Kontrolinės medžiagos	 Paciento vardas, pavardė	 Galiojimo laikas
 Pagaminimo data	 Paciento numeris	
 Priemonė tyrimui šalia paciento	 Plėšti čia	
 Priemonė skirta savarankiškai išsityrėti	 Teigiama kontrolė	
	 QS kopijos PGR reakcijos metu; naudokite QS kopijas PGR reakcijos metu, kai skaičiuojami rezultatai.	

Techninė parama

Dėl techninės pagalbos kreipkitės į vietinį filialą:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gamintojas ir importuotojas

55 lentelė. Gamintojas ir importuotojas

Pagaminta JAV



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

Pagaminta JAV



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Prekių ženklai ir patentai

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

Autorių teisės

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Šaltinių sąrašas

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

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

Dokumento leidimas

Dokumento leidimo informacija	
Doc Rev. 2.0 04/2022	Atnaujinta į ekonominės veiklos vykdytojus. Įtraukta cobas® 5800 sistemos informacija. Atnaujintas suderintų ženklų puslapis. Atnaujintos mėginio laikymo sąlygos. Atnaujintos literatūros nuorodos. Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.
Doc Rev. 3.0 09/2022	Atnaujintas titulinis puslapis ir 2 bei 3 lentelės, nurodant papildomus kontrolės rinkinių P/N. Atnaujintas prekių ženklų ir patentų skyrius, įskaitant nuorodą. Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.

Saugumo ir efektyvumo ataskaitos santrauką galima rasti atvėrus šią nuorodą:

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