

cobas[®] CMV

Kvantitativt nukleinsyratest för användning på systemen cobas[®] 5800/6800/8800

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] CMV

P/N: 09040897190

För användning på systemet cobas[®] 5800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

För användning på systemen cobas[®] 6800/8800

cobas[®] CMV Control Kit

P/N: 07001037190 eller

P/N: 09040919190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 eller

P/N: 09051554190

Innehållsförteckning

Användningsområde	5
Sammanfattning och förklaring av testet	5
Reagens och material	8
cobas® CMV-reagens och -kontroller.....	8
cobas® omni-reagens för provberedning	11
Förvaring av reagens.....	12
Reagenshantering för systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800.....	12
Extramaterial som behövs för systemen cobas® 5800/6800/8800	13
Instrument och programvara som behövs.....	14
Försiktighetsåtgärder och information om hantering.....	15
Varningar och säkerhetsåtgärder	15
Reagenshantering.....	15
God laboratoriesed.....	16
Provtagning, transport och förvaring av prover	16
Prover.....	16
Bruksanvisning	18
Anmärkningar om testet	18
Köra cobas® CMV på systemen cobas® 5800/6800/8800	18
Resultat	21
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre.....	21
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4.....	21
Kontrollflaggor på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4.....	22
Tolkning av resultat för systemen cobas® 5800/6800/8800	22
Tolkning av resultat på systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre	23
Tolkning av resultat på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4.....	23

Testets begränsningar	23
Utvärdering av icke-klinisk prestanda	25
Systemekvivalens	25
Viktiga prestandaegenskaper	25
Detektionsgräns (LoD)	25
Linjärt intervall	26
Precision – inom laboratoriet	27
Verifiering av genotyp	27
Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover	28
Specificitet	29
Analytisk specificitet	29
Analytisk specificitet – interfererande substanser	30
Prestanda jämfört med testet COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV	31
Felfrekvens inom hela systemet	31
Korskontamination	31
Utvärdering av klinisk prestanda	32
Klinisk reproducerbarhet	32
Utvärdering av klinisk prestanda: population som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)	33
Klinisk överensstämmelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)	34
Överensstämmelse vid baseline	34
Upphörandeanalys per dag	37
Total överensstämmelse mellan olika nivåer av virusmängd	40
Metodjämförelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation	44
Bias vid utvalda nivåer av virusmängd	48
Medelvärde för differens för parade prover	49
Tillåten total differens (ATD)	50
Överensstämmelse med negativa prover	53

Utvärdering av klinisk prestanda: patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT).....	54
Klinisk överensstämmelse i HSCT-populationen.....	55
Metodjämförelse i populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation	62
Slutsats	73
Ytterligare information.....	74
Viktiga testegenskaper.....	74
Symboler.....	75
Teknisk support.....	76
Tillverkare och importör.....	76
Varumärken och patent.....	76
Copyright.....	76
Referenser.....	77
Revidering av dokumentet.....	79

Användningsområde

cobas® CMV är ett *in vitro*-test för nukleinsyraamplifiering för kvantifiering av cytomegalovirus (CMV) DNA i human EDTA-plasma.

cobas® CMV är avsett som hjälpmedel vid diagnos och hantering av CMV hos patienter som mottagit fasta organ via transplantation och hos patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation. Testet kan användas i dessa populationer för att bedöma behovet av att påbörja antiviral behandling. Hos patienter som får anti-CMV-behandling kan seriella DNA-mätningar användas för att bedöma virologiskt svar på behandlingen.

Resultaten från **cobas**® CMV måste tolkas med hänsyn till alla relevanta kliniska fynd och laboratoriefynd.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

Humant cytomegalovirus (CMV) är en viruspatogen som tillhör familjen herpesvirus och som är vanligt förekommande i befolkningar i hela världen.^{1,2} Hos immunkompetenta värdar är infektioner med CMV ofta asymptomatiska, men primär lytisk infektion kan förekomma som ett akut mononukleosliknande syndrom. När CMV har förvärvats består det oftast som en livslång latent infektion som kan reaktiveras intermittent. Perifera mononukleära blodceller av myeloid härkomst (men inte lymfocyter) och endotelceller framstår som de huvudsakliga ställena för CMV-infektion.³ CMV förblir i en latent fas i monocyter/makrofager hos människor.² Latent infekterade personer kan ha viruset i sina kroppsvätskor (t.ex. urin och saliv) och vara asymptomatiska, och kan på så sätt smitta andra. Personer med nedsatt immunförsvar, bland annat spädbarn, mottagare av transplanterade organ och AIDS-patienter, löper stor risk att utveckla allvarliga primära CMV-infektioner eller reaktiveringar av latent CMV som innebär höga sjuk- och dödstal.⁴ Allvarliga manifestationer av CMV-sjukdom innefattar retinit, polyradikulit, gastroenterit, hepatit, encefalit, esofagit, enterokolit, pankreatit, nefrit, bortstötning av organ, pneumoni och CMV-virus syndrom.⁵⁻⁷

Vår nuvarande kunskap om kliniskt relevanta trösklar för utveckling av CMV-sjukdom kommer från ett antal studier där olika tekniker, studiepopulationer och slutpunkter har använts.⁸⁻¹³ Generellt sett är en högre virusmängd associerad med större risk för att utveckla CMV-sjukdom. Förhållandet mellan viremi och sjukdom är sigmoidalt; dvs. risken för CMV-sjukdom ökar avsevärt efter att CMV-virusmängden når ett ”kritiskt tröskelvärde”. Exempelvis när en laboratorieutvecklad helblods-CMV DNA-analys användes för att testa mottagare av transplanterad lever var det kritiska tröskelvärdet $\geq 5 \log_{10}$ kopior/ml CMV DNA.¹¹ Hos patienter med HIV/AIDS har CMV DNA-nivåerna korrelerat med risk för CMV-sjukdom och generell dödlighet.¹⁴⁻¹⁷

De aktuella laboratorieutvecklade metoderna för CMV DNA-kvantifiering är dock begränsade på grund av brist på standardiserade resultat, vilket kan leda till en högre nivå av variabilitet mellan laboratorier och mellan analyser.¹⁸

Validering av reproducerbarheten för CMV DNA-virusmängden är av avgörande betydelse för att säkerställa konsekventa resultat vid behandling av patienter med CMV-sjukdom. De aktuella riktlinjerna som är baserade på precisionen för PCR-tester anger att förändringarna av virusmängden vid seriella mätningar ska vara minst 3-dubbla ($0,5 \log_{10}$) för att få representera biologiskt viktiga förändringar. Eftersom variabiliteten är störst vid låga koncentrationer kan förändringarna av virusmängden behöva vara större än 5-dubbla ($0,7 \log_{10}$) när titervärdena ligger nära analysens nedre kvantifieringsgräns för att anses vara signifikanta.¹⁰

Det råder fortfarande oenighet om det exakta tröskelvärdet på grund av variabilitet mellan analyser, men konceptet med kritiskt tröskelvärde verkar vara giltigt och har rapporterats i studier av naturlig historik som visade att högre virusmängder korrelerar med ökad risk för att utveckla CMV-sjukdom.⁸⁻¹² I en studie där testet COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR användes, fastställdes ett gränsvärde för att förutse sjukdom på mellan 2 000 och 5 000 kopior/ml hos CMV-seropositiva mottagare av transplanterad lever.¹⁰

Princip för NAT-testning

Laboratoriemetoderna för diagnos av utbredd infektion och aktiv invärtes sjukdom för mänskligt CMV omfattar isolering av virus genom cellodling från perifera vita blodkroppar (PBL), histologi av biopsier, serologiska metoder, mätning av pp65-antigen samt detektion av CMV DNA med polymeraskedjereaktion (PCR).¹⁹ Serologi är endast av värde för att bestämma om en patient har varit infekterad med CMV tidigare och riskerar reaktivering. Metoder med odling har dåligt prediktivt värde, kräver mer än 48 timmar för resultat och har begränsad nytta för patienter med nedsatt immunförsvar. Antigenemi-analysen pp65 är arbetskrävande och fordrar att blodet bearbetas inom 6 timmar efter provtagning på grund av minskad antigenemi vid förvaring.²⁰ Dessutom är pp65-analysen komplicerad att utföra på neutropena patienter. Direkt detektion av CMV DNA genom Realtids-PCR-metoder ger potentiellt ett brett dynamiskt intervall, precision och hög sensitivitet.

Förklaring av testet

cobas® CMV är ett kvantitativt test som körs på systemet **cobas® 5800**, systemet **cobas® 6800** och systemet **cobas® 8800**. **cobas® CMV** möjliggör detektion och kvantifiering av CMV DNA i EDTA-plasma hos infekterade patienter. Virusmängden kvantifieras mot en icke-CMV DNA-kvantifieringsstandard (DNA-QS) som tillsätts i varje prov under probbearbetningen. DNA-QS är även avsedd för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen. Dessutom används tre externa kontroller i testet: en positiv med hög titer, en positiv med låg titer och en negativ kontroll. De högpositiva och lågpositiva externa kontrollerna tillverkas av spädning från stammaterial med en titer som är spårbar till WHO:s 1:a internationella standard för CMV (NIBSC-kod: 09/162). Varje amplifierings-/detektionskit-lot är kalibrerad med spårbarhet till WHO:s 1:a internationella standard för CMV (NIBSC-kod: 09/162).

Användningsprinciper

cobas® CMV är baserat på helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. Systemet **cobas® 5800** är utformat som ett integrerat instrument. Systemen **cobas® 6800/8800** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av programvaran i systemen **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800** som tilldelar testresultat för alla tester enligt följande: target inte detekterat, CMV DNA detekterat < LLoQ (nedre kvantifieringsgräns), CMV DNA detekterat > ULoQ (övre kvantifieringsgräns) eller ett värde i det linjära intervallet $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta lambda DNA-QS-molekyler extraheras samtidigt. Sammanfattningsvis frisätts viral nukleinsyra genom tillsatt av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare tas bort med efterföljande tvättreagenssteg, och renad nukleinsyra elueras från glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av targetnukleinsyra från provet uppnås genom användning av targetvirus-specifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i CMV DNA-polymerasgenen (UL54). Selektiv amplifiering av DNA-QS uppnås genom användning av sekvensspecifika forward- och reverse-primers som väljs för att inte ha någon homologi med CMV-genomet. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för amplifieringen. Target- och DNA-QS-sekvenserna amplifieras samtidigt med hjälp av en universell PCR-amplifieringsprofil med fördefinierade temperatursteg och antal cykler. I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon).²¹⁻²³ Eventuella kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar elimineras med hjälp av AmpErase-enzymet (ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikon elimineras dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® CMV-mastermixen innehåller en detektionsprob som är specifik för CMV-targetsekvenser och en som är specifik för DNA-QS. Proberna är märkta med targetspecifika fluorescerande reporterfluorokromer som möjliggör samtidig detektion av CMV-target och DNA-QS i två olika kanaler.^{24,25} Fluorescenssignalen för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive target på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med 5'-till-3'-nukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Realtidsdetektion och urskiljning av PCR-produkter uppnås genom att mäta fluorescensen i de frisläppta reporterfluorokromerna för virala targets och DNA-QS.

Reagens och material

cobas® CMV-reagens och -kontroller

Material som medföljer för cobas® CMV anges i Tabell 1. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 2 till Tabell 4, Tabell 9 och Tabell 11.

Alla öppnade reagens och kontroller ska förvaras enligt rekommendationerna i Tabell 1 till Tabell 4.

Tabell 1 cobas® CMV

(CMV)

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09040897190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 tester
Proteinlösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin. Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
DNA-quantifieringsstandard (DNA-QS)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-CMV DNA-konstrukt som inte binder CMV men har en unik proppbindningsregion (ej infektiöst DNA), < 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Mastermix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
CMV mastermix-reagens 2 (CMV MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % uppströms- och nedströms-CMV-primers, < 0,01 % forward- och reverse-primers för kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för CMV och CMV-quantifieringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml





Tabell 2 cobas® CMV Control Kit

(CMV CTL)

Förvaras i 2–8 °C

För användning på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre (P/N 09040919190)

För användning på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4 (P/N 07001037001 eller P/N 09040919190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
CMV-lågpositiv kontroll (CMV L(+))C	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma (CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera) < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <p>VARNING</p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning. 55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).</p>
CMV-högpositiv kontroll (CMV H(+))C	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma (CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera) < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <p>VARNING</p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning. 55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).</p>

* Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.



** Farlig substans eller blandning.

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

Förvaras i 2–8 °C

För användning på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre (P/N 09051554190)

För användning på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4 (P/N 07002220190 och P/N 09051554190)

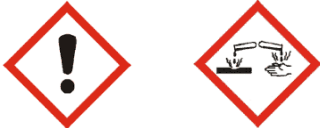
Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
Negativ kontroll, normal human plasma (NHP-NC)	Normal human plasma (CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera) 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>VARNING</p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.</p> <p>P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.</p> <p>P272: Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.</p> <p>P280: Använd skyddshandskar.</p> <p>P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.</p> <p>P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.</p> <p>P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.</p> <p>55965-84-9 Reaktionsmassa av: 5-klor-2-metyl-4-isothiazolin-3-on [EC-nr 247-500-7] och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on [EC-nr 220-239-6] (3:1).</p>

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas® omni-reagens för provberedning

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotritol**, natriumdivätecitrat EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.	4 × 875 ml	 <p>FARA</p> <p>H302 + H332: Skadligt vid förtäring eller vid inandning. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.</p> <p>P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

Förvaring av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** ska de förvaras vid den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
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

Reagenshantering för systemet **cobas® 5800** och systemen **cobas® 6800/8800**

Reagens som laddas i systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas och upprätthålls av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor för hantering av reagens som anges i Tabell 6, Tabell 7 och Tabell 8 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Information om återstående hållbarhet i öppnat kit och antalet kitanvändningar för analys-specifika reagens finns att tillgå via systemets användargränssnitt.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemet **cobas® 5800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet
cobas® CMV	90 dagar från första användning	40	36 dagar från laddning
cobas® CMV Control Kit	Behållare för engångsbruk	8	36 dagar från laddning
cobas® NHP Negative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	36 dagar från laddning

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemen **cobas® 6800/8800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet (utanför kylskåp i instrumentet)
cobas® CMV	90 dagar från första användning	40	40 timmar från laddning
cobas® CMV Control Kit	Behållare för engångsbruk	8	8 timmar från laddning
cobas® NHP Negative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	10 timmar från laddning

Tabell 8 visar hållbarhet i öppnat kit för **cobas® omni**-reagens. Före varje körning verifierar systemet hållbarhet i öppnat kit och säkerställer tillräcklig fyllnadsvolym. Därför har dessa reagens inte tilldelats något antal kitanvändningar eller någon hållbarhet i instrumentet.

Tabell 8 Villkor för hållbarhet för **cobas® omni**-reagens som övervakas och upprätthålls av systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dagar från laddning
cobas® omni MGP Reagent	30 dagar från första användning
cobas® omni Specimen Diluent	30 dagar från laddning
cobas® omni Wash Reagent	30 dagar från laddning

Extramaterial som behövs för systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Tabell 9 Material för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabell 10 Förbrukningsmaterial för användning på systemet **cobas® 5800***

Påse för fast avfall eller påse för fast avfall med insats
S-carrier med 16 positioner för rör, komplett
Hållare för rack med 5 positioner

* Information om artikelnummer finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800**.

Tabell 11 Förbrukningsmaterial för användning på systemen **cobas® 6800/8800***

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Påse för fast avfall och behållare för fast avfall eller påse för fast avfall med insats och kit-låda
STD-rack, omkörning R001-R025 rosa

* Information om artikelnummer finns i användarassistansen till systemen **cobas® 6800/8800**.

Instrument och programvara som behövs

Programvaran till **cobas**® 5800, programvaran till systemen **cobas**® 6800/8800 samt **cobas**® CMV-analyspaketet (ASAP) för systemen **cobas**® 5800/6800/8800 ska installeras.

För programversion 2.0 eller högre till systemen **cobas**® 5800 och **cobas**® 6800/8800 medföljer programvaran x800 Data Manager och en pc (eller server) systemet.

För programversion 1.4 till systemen **cobas**® 6800/8800 medföljer IG-servern (Instrument Gateway) systemet.

Tabell 12 Instrument

Utrustning	P/N
Systemet cobas ® 5800	08707464001
Systemet cobas ® 6800	05524245001 och 06379664001
Systemet cobas ® 8800	05412722001 och 09575154001
Provinmatningsmodul för systemen cobas ® 6800/8800	06301037001 och 09936882001

Mer information finns i användarassistansen till systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna inte kontamineras.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- **cobas® CMV** har inte utvärderats för användning som ett screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter.
- Alla patientprover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{26, 27} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® CMV** och systemen **cobas® 5800/6800/8800** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill förekommer, desinficera omedelbart med en nyberedd lösning bestående av natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® CMV Control Kit** och **cobas® NHP Negative Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med PCR-metoder och inget detekterbart CMV DNA hittades. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- **Frys inte helblod eller prover som sparas i primärrör.**
- Använd endast förbrukningsmaterial som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från din representant från Roche.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- **Låt inte cobas® omni Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natrium- eller kaliumhypokloritlösning eller några andra högreaktiva reagens som syror eller baser. Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.** Utspilld vätska som innehåller guanidinhydroklorid torkas upp med lämplig laboratedetergent och vatten. Om den utspillda vätskan innehåller potentiellt smittbärande agenser ska det aktuella området **FÖRST** rengöras med laboratedetergent och vatten, och därefter med natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 %.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.

- **cobas® omni** Lysis Reagent innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas® CMV**-testkit, **cobas® omni** MGP Reagent och **cobas® omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God labororiesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboreriehandskar, laborierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Laboreriehandskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas® CMV**-kit och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontaminering. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 % i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på instrumenten **cobas® 5800/6800/8800** ska anvisningarna i användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

OBS! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

Förvara alla prover vid de angivna temperaturerna.

Hållbarheten för proverna påverkas vid förhöjda temperaturer.

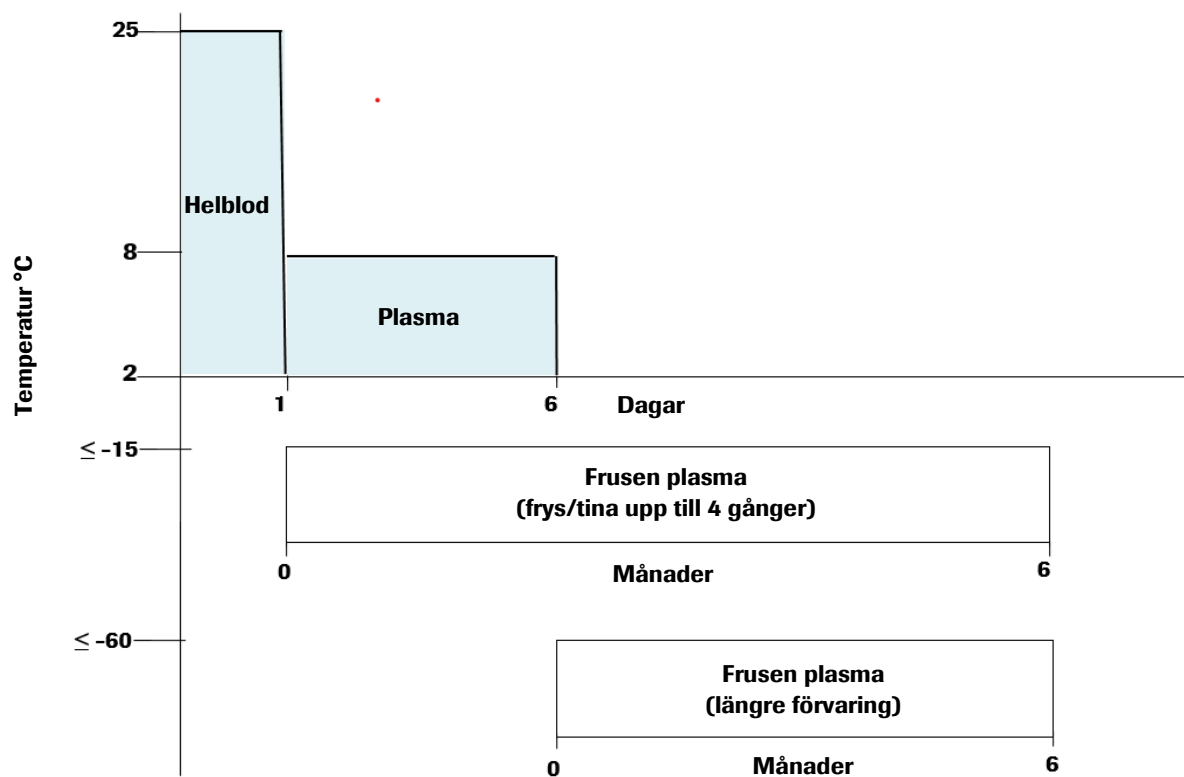
Om du använder frusna prover i sekundärrör placerar du proverna i rumstemperatur (15–30 °C) tills de är helt tinade, och sedan blandar du dem en kort stund (t.ex. genom att vortexa 3–5 sekunder) och centrifugerar dem för att samla hela provvolymen i botten av röret.

Prover

- Helblod ska samlas upp i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekylärdiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant. Följ provrörstillverkarens instruktioner. Se Bild 1.
- Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasmapreparationsrör för molekylärdiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant kan förvaras och/eller transporteras i upp till 36 timmar i 2–25 °C om de sedan separeras och testas omedelbart och inte förvaras ytterligare som separerad EDTA-plasma.

- Plasmaprover som separerats från helblod inom 24 timmar efter provtagning kan förvaras och/eller transporteras i upp till 6 dagar i 2–8 °C eller i upp till 6 månader i –20 °C ±2 °C. Vid längre förvaring i upp till 6 månader rekommenderas temperaturer på –75 °C ±15 °C.
- Plasmaprover är hållbara i upp till fyra frys/tiningscykler om de fryses i ≤ –18 °C.
- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.

Bild 1 Villkor för provförvaring



Obs! Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekylärdiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant kan förvaras och/eller transporteras i upp till 36 timmar i 2–25 °C innan plasmapreparation, men separerade plasmaprover kan sedan inte förvaras utan måste analyseras direkt.

Bruksanvisning

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas**® CMV-testreagens, **cobas**® CMV Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit eller **cobas**® omni-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsmaterial. De är endast avsedda för engångsbruk.
- Minimiprovolymen för körning av **cobas**® CMV är 500 µl, varav 350 µl bearbetas.

Köra **cobas**® CMV på systemen **cobas**® 5800/6800/8800

- En detaljerad beskrivning av hur instrumenten används finns i användarassistansen till systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800.
- I användarassistansen till systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800 finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- Kontrollera att streckodsetiketterna på provrören syns genom öppningarna på sidan av RD5- eller MPA-provracken. I användarassistansen till systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800 finns specifikationer för streckoderna samt ytterligare information om laddning av provrör.
- Bild 2 och Bild 3 sammanfattar proceduren.

Bild 2 cobas® CMV-testprocedur på systemet cobas® 5800

1	Logga in i systemet
2	Ladda prover i systemet <ul style="list-style-type: none">• Ladda provrack i systemet• Systemet förbereds automatiskt• Beställ tester
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet <ul style="list-style-type: none">• Ladda testspecifika reagenskassetter• Ladda kontroll-minirack• Ladda processpetsar• Ladda elueringspetsar• Ladda processplattor• Ladda vätskeavfallsplattor• Ladda amplifieringsplattor• Ladda MGP-kassett• Fyll på provspädningslösning• Fyll på lyseringsreagens• Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet <ul style="list-style-type: none">• Mata ut tomma kontroll-minirack• Mata ut tomma testspecifika reagenskassetter• Töm lådan för amplifieringsplattan• Töm vätskeavfallet• Töm det fasta avfallet

Bild 3 cobas® CMV-testprocedur på systemen cobas® 6800/8800

1	Logga in i systemet Tryck på Start för att förbereda systemet Beställ tester
2	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet <ul style="list-style-type: none">• Ladda testspecifik reagenskasset• Ladda kontrollkassetter• Ladda pipettspetsar• Ladda processplattor• Ladda MGP-reagens• Ladda amplifieringsplattor• Fyll på provspädningslösning• Fyll på lyseringsreagens• Fyll på tvättreagens
3	Ladda prover i systemet <ul style="list-style-type: none">• Ladda provrack och rack för clotted tips påProvinmatningsmodulen• Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start manually" (Starta manuellt) i användargränssnittet eller låt körningen starta automatiskt efter 120 minuter eller om provomgången är full
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolym för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet <ul style="list-style-type: none">• Mata ut tomma kontrollkassetter• Töm lådan för amplifieringsplattan• Töm vätskeavfallet• Töm det fasta avfallet

Resultat

Systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 fastställer automatiskt CMV DNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna. CMV DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

- En **cobas**® NHP Negative Control [(-)C] och två **cobas**® CMV Positive Controls, en lågpositiv kontroll [CMV L(+)C] och en högpositiv kontroll [CMV H(+)C] bearbetas minst var 72:a timme och i varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna.
 - Resultaten för kontrollerna visas i appen ”Controls”.
 - I programvaran och/eller rapporten ska du kontrollera om det finns flaggor för att säkerställa validiteten hos motsvarande testresultat (i användarassistenten till x800 Data Manager finns en ”Lista med flaggkoder”).
 - Kontroller är markerade med ”Valid” (Giltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med ”Invalid” (Ogiltig) i kolumnen ”Control result” om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som ogiltiga.
 - Kontroller som är markerade med ”Invalid” har en flagga i kolumnen ”Flags” (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.
 - Om en av kontrollerna är ogiltig måste du upprepa testningen av alla kontroller och alla associerade prover.
- Validering av resultat utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

OBS! Systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 1.4

- En **cobas**® NHP Negative Control [(-)C] och två **cobas**® CMV Positive Controls, en lågpositiv kontroll [CMV L(+)C] och en högpositiv kontroll [CMV H(+)C] bearbetas i varje provomgång.
- I programvaran och/eller rapporten ska du kontrollera om det finns flaggor till resultaten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Alla flaggor beskrivs i användarassistenten till systemen **cobas**® 6800/8800.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för någon av kontrollerna. Om omgången är ogiltig krävs upprepad testning av hela omgången.

Validering av resultat utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

Kontrollflaggor på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4

Tabell 13 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) C	Q02 (Misslyckad kontrollomgång)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den negativa kontrollen är inte negativt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
CMV L (+) C	Q02 (Misslyckad kontrollomgång)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den lågpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.
CMV H (+) C	Q02 (Misslyckad kontrollomgång)	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.

Tolkning av resultat för systemen cobas® 5800/6800/8800

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran till systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 och/eller i rapporterna. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat.

Tabell 14 Tolkning av enskilda targetresultat

Resultat	Betydelse
Target Not Detected	CMV DNA inte detekterat. Rapportera resultat som "CMV inte detekterat".
< Titer Min	Beräknad titer ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ). Rapportera resultat som "CMV detekterat, mindre än (Titer Min)". Titer min = 34,5 IU/ml
Titer	Beräknad titer ligger inom analysens linjära intervall – större än eller lika stor som Titer Min och mindre än eller lika stor som Titer Max. Rapportera resultat som "(Titer) av CMV detekterad".
> Titer Max ^a	Beräknad titer ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULOQ). Rapportera resultat som "CMV detekterat, större än (Titer Max)". Titer max = 1,0E+07 IU/ml

^a Provresultat > Titer Max hänvisar till CMV-positiva prover som detekterats med titrar över analysens övre kvantifieringsgräns (ULOQ). Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med CMV-negativ human EDTA-plasma och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn.

Tolkning av resultat på systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

Resultaten för proverna visas i appen ”Results”.

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran och/eller i rapporten.

Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som ”Valid” (Giltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla kontrolltargetresultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som ”Invalid” (Ogiltig) i kolumnen ”Control result” om alla kontrolltargetresultat har rapporterats som ogiltiga.
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll
- Värdena i kolumnen ”Results” (Resultat) för enskilda provtargetresultat ska tolkas enligt Tabell 14 ovan.
- Om ett eller flera provtargets har markerats med ”Invalid” visar programvaran en flagga i kolumnen ”Flags” (Flaggor). Mer information om varför provtargets har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Tolkning av resultat på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran i systemen cobas® 6800/8800 och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover markeras med ”Yes” i kolumnen ”Valid” om alla begärda targetresultat rapporterade giltiga resultat. Prover som markeras med ”No” i kolumnen ”Valid” kan behöva tolkas och åtgärdas ytterligare.
- Värdena för enskilda provtargetresultat ska tolkas enligt Tabell 14 ovan.

Testets begränsningar

- cobas® CMV har endast validerats för användning tillsammans med cobas® CMV Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit, cobas® omni MGP Reagent, cobas® omni Lysis Reagent, cobas® omni Specimen Diluent och cobas® omni Wash Reagent för användning på systemen cobas® 5800/6800/8800.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Detta test har endast validerats för användning med EDTA-plasma. Testning av andra provtyper med cobas® CMV kan resultera i felaktiga resultat. Mätningar av virusmängder i plasma är inte direkt jämförbara andra provtyper.
- Kvantifiering av CMV DNA kan påverkas av provtagningsmetod, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
- Mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på CMV DNA-polymerasgenen (UL54) som täcks in av cobas® CMV kan påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i för låg kvantifiering av virus eller misslyckad detektering av förekomst av virus. cobas® CMV minskar den här risken genom användning av redundanta amplifieringsprimers.

- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.
- **cobas®** CMV är inte avsett att användas som screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter och har inte utvärderats som ett diagnostiskt test för att bekräfta förekomst av CMV-infektion.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda

Systemekvivalens

Systemekvivalensen för systemen **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 och **cobas**® 8800 påvisades genom studier av prestandan. Data som presenteras i denna bruksanvisning ger stöd för motsvarande prestanda för alla system.

Viktiga prestandaegenskaper

Detektionsgräns (LoD)

WHO:s internationella standard

Detektionsgränsen för **cobas**® CMV fastställdes genom analys av seriella spädningar av WHO:s 1:a internationella standard för humant cytomegalovirus-DNA (WHO:s 1:a internationella HCMV-standard) för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology) erhållet från NIBSC (NIBSC-kod: 09/162) i CMV-negativ human EDTA-plasma. Paneler med åtta koncentrationsnivåer plus ett blankprov testades med tre loter av **cobas**® CMV-testreagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument.

Resultaten för EDTA-plasma visas i Tabell 15. Studien visar att **cobas**® CMV detekterade CMV DNA vid en koncentration på 23 IU/ml eller högre med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 15 Detektionsgräns i EDTA-plasma

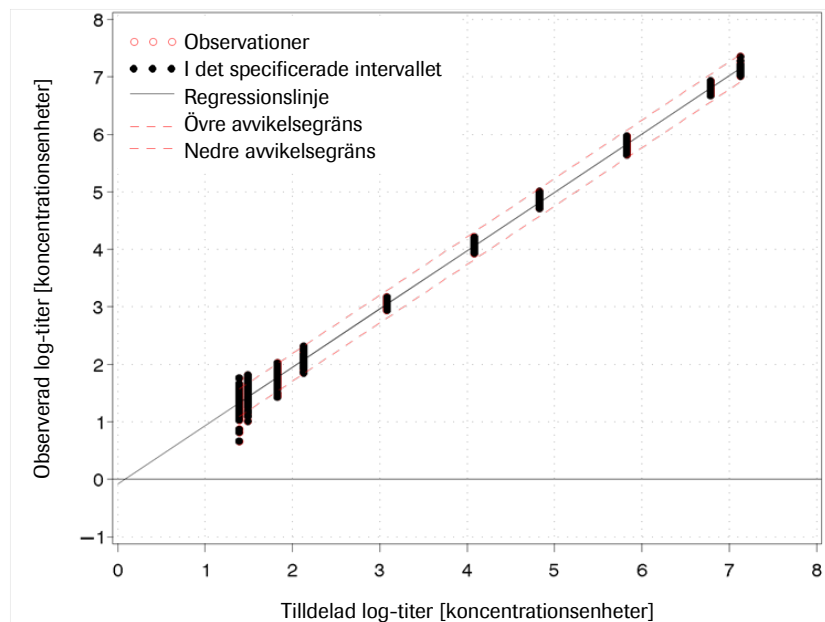
Input-koncentration för titer (CMV DNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	20,6 IU/ml 95 % konfidensintervall: 17,9–24,3 IU/ml		

Linjärt intervall

Linjäriteten för cobas® CMV utvärderades med hjälp av en spädningsserie som bestod av 10 panelprover med DNA-koncentrationer av CMV-genotypen gB-1 som täckte in analysens linjära intervall ($2,45E+01$ IU/ml till $1,34E+07$ IU/ml). Varje panelprov testades med 48 replikat över tre loter av cobas® CMV-testreagens, och resultaten för studien presenteras i Bild 4.

Linjäritet för cobas® CMV visades från $2,45E+01$ IU/ml till $1,34E+07$ IU/ml.

Bild 4 Bestämning av linjärt intervall i EDTA-plasma



Precision – inom laboratoriet

Precision för cobas® CMV bestämdes genom analys av seriella spädningar av odlat virus med hög titer (Merlin, gB-1-genotyp) i CMV-negativ EDTA-plasma. Tio spädningsnivåer testades i 48 replikat för varje nivå över tre loter av cobas® CMV-testreagens med tre instrument och tre användare under 12 dagar. Varje prov genomgick hela cobas® CMV-testproceduren på ett helautomatiskt cobas® 6800/8800-system. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 16.

cobas® CMV visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 2,45E+01 IU/ml till 1,34E+07 IU/ml.

Tabell 16 Precision inom laboratoriet för cobas® CMV

Nominell koncentration (IU/ml)	Tilldelad koncentration (IU/ml)	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma	EDTA-plasma
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alla loter
		SD	SD	SD	Poolad SD
2,00E+07	1,34E+07	0,03	0,06	0,02	0,04
9,11E+06	6,11E+06	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	6,71E+05	0,05	0,03	0,06	0,05
1,00E+05	6,71E+04	0,06	0,05	0,03	0,05
1,80E+04	1,21E+04	0,06	0,04	0,05	0,05
1,80E+03	1,21E+03	0,04	0,03	0,04	0,04
2,00E+02	1,34E+02	0,13	0,10	0,11	0,12
1,00E+02	6,71E+01	0,14	0,11	0,09	0,12
4,60E+01	3,09E+01	0,20	0,23	0,17	0,20
3,65E+01	2,45E+01	0,22	0,20	0,23	0,22

Verifiering av genotyp

Prestandan för cobas® CMV på CMV-glykoprotein B-genotyper utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna 2 till 4
- Verifiering av det linjära intervallet för genotyperna 2 till 4

Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

CMV-celldlingssupernatanter för tre olika glykoprotein B-genotyper (gB-2, gB-3 och gB-4) späddes till tre olika koncentrationsnivåer i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 63 replikat för varje nivå. Testningen utfördes med tre loter av cobas® CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 17. De här resultaten bekräftar att cobas® CMV detekterade CMV DNA för tre olika genotyper vid en koncentration på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 17 Verifiering av detektionsgräns för CMV DNA-genotyper

Genotyp	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml
	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i % (95 % CI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i % (95 % CI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i % (95 % CI*)
gB-2	63	61	96,8 (99,6 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-3	63	57	90,5 (96,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-4	63	55	87,3 (94,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Övre ensidigt 95 % konfidensintervall

Verifiering av linjärt intervall för genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

Spädningsserierna som användes i studien för verifiering av linjäritet för genotyper i cobas® CMV bestod av sju panelprover som täckte in analysens linjära intervall. Testningen utfördes med två loter av cobas® CMV-reagens; 16 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för cobas® CMV verifierades för alla tre genotyperna (gB-2, gB-3 och gB-4).

Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover

Prestandan för cobas® CMV på läkemedelsresistenta CMV-prover utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir eller Foskarnet)
- Verifiering av det linjära intervallet för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir eller Foskarnet)

Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foskarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir eller Cidofovir)

Cellodlingssupernatanter för två olika läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foskarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir eller Cidofovir) spädades till tre olika koncentrationsnivåer i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 63 replikat för varje nivå. Testningen utfördes med tre loter av cobas® CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 18. De här resultaten bekräftar att cobas® CMV detekterade CMV DNA för två olika prover som var resistenta mot Foskarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir vid koncentrationer på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 18 Verifiering av detektionsgräns för läkemedelsresistenta CMV-prover

Läkemedels-resistens	Mutations-plats i UL54	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	17,25 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	34,5 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml	51,75 IU/ml
		Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffs-annolikhet i % (95 % CI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffs-annolikhet i % (95 % CI*)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffs-annolikhet i % (95 % CI*)
Foskarnet	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Övre ensidigt 95 % konfidensintervall

Verifiering av linjärt intervall för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot Foskarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir)

Spädningsserierna som användes för verifiering av linjäritet för cobas® CMV vid mätning av läkemedelsresistenta CMV-prover bestod av sju panelprover som täckte in analysens linjära intervall. Testningen utfördes med två loter av cobas® CMV-reagens; 16 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för cobas® CMV verifierades för båda de två läkemedelsresistenta CMV-proverna (resistenta mot Foskarnet eller Ganciclovir, Valganciclovir och Cidofovir).

Specificitet

Specificiteten för cobas® CMV bestämdes genom analys av CMV-negativa EDTA-plasmaprover från individuella blodgivare. Här testades 608 enskilda EDTA-plasmaprover med två loter av cobas® CMV-reagens. Alla prover testades som negativa för CMV DNA. I testpanelen var specificiteten för cobas® CMV 100 % (nedre ensidig 95-procentig konfidensgräns: 99,5 %).

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för cobas® CMV utvärderades genom att späda en provpanel med mikroorganismer till en koncentration på 1,00E+06 partiklar, kopior, IU, genomekvivalenter eller CFU/ml med CMV DNA-positiv och CMV DNA-negativ EDTA-plasma. De specifika organismer som testades listas i Tabell 19. Varje panelprov utvärderades med cobas® CMV. Inga av icke-CMV-patogenerna visades interferera med testets prestanda.

Tabell 19 Mikroorganismer som testades för korsreaktivitet

Virus	Bakterier	Svamp
Adenovirus typ 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein-Barr-virus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatit B-virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatit C-virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-

Virus	Bakterier	Svamp
Herpes simplex-virus typ 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes simplex-virus typ 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Humant herpesvirus typ 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Humant herpesvirus typ 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Humant herpesvirus typ 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Humant immunbristvirus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Humant immunbristvirus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Humant papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-virus	<i>Salmonella typhimurium</i>	-
Parvovirus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-zoster-virus	-	-

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Förhöjda nivåer av triglycerider (34,5 g/l), konjugerat bilirubin (0,25 g/l), okonjugerat bilirubin (0,25 g/l), albumin (58,7 g/l), hemoglobin (2,9 g/l) och humant DNA (2 mg/l) i proverna testades vid förekomst och avsaknad av CMV DNA. De testade endogena interferenserna visades inte interferera med testprestandan för cobas® CMV.

Påverkan av förekomst av autoimmuna sjukdomar, t.ex. systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (RA) och antinukleära antikroppar utvärderades också vid förekomst och avsaknad av CMV DNA. Dessutom testades läkemedelsföreningarna som listas i Tabell 20 vid tre gånger C_{max} vid förekomst och avsaknad av CMV DNA.

Alla potentiellt interfererande substanser har visats inte interferera med testets prestanda.

Tabell 20 Läkemedelsföreningar testade för interferens med kvantifiering av CMV DNA med cobas® CMV

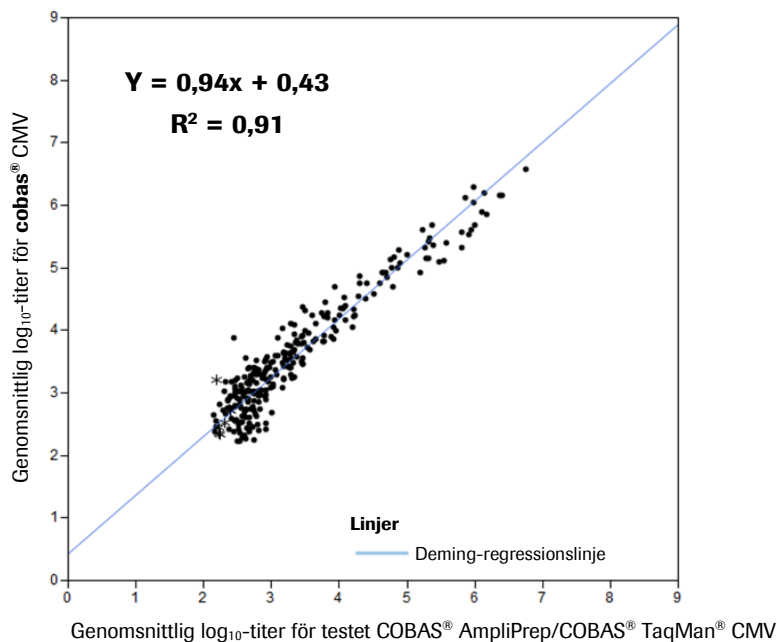
Läkemedelsgrupp	Generiskt läkemedelsnamn	Generiskt läkemedelsnamn
Antimikrobiellt	Cefotetan	Sulfametoxazol
Antimikrobiellt	Kaliumklavulanat	Ticarcillin disodium
Antimikrobiellt	Flukonazol	Trimetoprim
Antimikrobiellt	Piperacillin	Vankomycin
Antimikrobiellt	Tazobactam sodium	-
Föreningar för behandling av herpesvirus	Ganciklovir	Cidofovir
Föreningar för behandling av herpesvirus	Valganciclovir	Foskarnet
Immunosuppressiva	Azatioprin	Prednison
Immunosuppressiva	Cyklosporin	Sirolimus
Immunosuppressiva	Everolimus	Tacrolimus
Immunosuppressiva	Mykofenolat mofetil	-
Immunosuppressiva	Mykofenolsyra	-

Prestanda jämfört med testet COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV

Prestandan för testet cobas® CMV och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV jämfördes genom analys av EDTA-plasmaprover från CMV-smittade patienter. Totalt 275 EDTA-plasmaprover som testades i duplikat och som representerade alla CMV-genotyper var giltiga och låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen. Deming-regressionsanalys utfördes.

Resultaten för Deming-regressionen visas i Bild 5.

Bild 5 Regressionsanalys för cobas® CMV jämfört med kvantitativt CAP/CTM CMV-test



Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för cobas® CMV bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikat med ett CMV-positivt kliniskt prov. De här proverna testades vid en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$.

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för CMV-target, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % (95 % konfidensintervall 0–3,6 %).

Korskontamination

Nivån för korskontamination för cobas® CMV bestämdes genom testning av 240 replikat av ett normalt, CMV-negativt humant EDTA-plasmaprov och 225 replikat av ett CMV-prov med hög titer vid $1,00\text{E}+06$ IU/ml. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 240 replikat av det negativa provet var negativt, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 % (95 % konfidensintervall 0–1,5 %).

Utvärdering av klinisk prestanda

Klinisk reproducerbarhet

Reproducerbarheten för cobas® CMV utvärderades i EDTA-plasma på systemet cobas® 6800. Testningen av reproducerbarhet och variabilitet mellan loter utfördes på 3 platser med 3 reagensloter. Två användare på varje plats testade varje reagenslot i 6 dagar (3 dagar för användare 1 och 3 dagar för användare 2). Två körningar utfördes varje dag och 3 replikat av varje panelprov utfördes för varje körning. Data analyserades med en blandad modell för att uppskatta den totala variansen. Resultaten av utvärderingen sammanfattas i Tabell 21 till Tabell 23 nedan.

Tabell 21 nedan visar den kliniska reproducerbarheten för analysen vid punkter över det linjära intervallet. De relativa bidragen till den observerade variansen för olika faktorer visas.

Tabell 21 Tillämpbar procentandel av den totala variansen (% TV), standardavvikelse (SD) för den totala precisionen och lognormal CV (%) för CMV DNA-koncentrationen (\log_{10} IU/ml) efter positivt panelprov

Förväntad CMV DNA-konc. (\log_{10} IU/ml)	Observerat medelvärde ^a för CMV DNA-konc. (\log_{10} IU/ml)	Antal tester ^b	Lot % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Plats % TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Användare/dag %TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Körning %TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Inom körning %TV ^c (CV %) ^e SD ^d	Total precision SD ^f	Total precision (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

Obs! Tabellen inkluderar bara resultat med detekterbar virusmängd.

^a Beräknat med proceduren SAS MIXED.

^b Antal giltiga tester med detekterbar virusmängd.

^c % TV = Bidrag till den totala variansen i procent.

^d Beräknat med varianskomponenten från SAS MIXED-proceduren.

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

^f Beräknat med den totala variabiliteten från SAS MIXED-proceduren.

^g Beräknat med den totala variabiliteten från SAS MIXED-proceduren.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; konc. = koncentration; SD = standardavvikelse; sqrt = kvadratroten.

Tabell 22 nedan visar den uppskattade detekterbara skillnaden i virusmängd för varje positivt panelprov. Den detekterbara viktningförändringen kan användas för att bedöma statistiskt signifikanta förändringar i en patients virusmängd vid seriella mätningar.

Tabell 22 Detekterbar skillnad i virusmängd efter positivt panelprov

Förväntad CMV DNA-konc. (\log_{10} IU/ml)	Observerat medelvärde för CMV DNA-konc. (\log_{10} IU/ml)	Antal tester ^a	Standardavvikelse för den totala precisionen (\log_{10} IU/ml)	Standardavvikelse för skillnaden mellan två mätningar ^b	95 % CL ^c ($\pm \log_{10}$ IU/ml)	Detekterbar viktningförändring ^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

Obs! Tabellen inkluderar bara resultat med detekterbar virusmängd. Analysens nedre kvantifieringsgräns (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml och den övre kvantifieringsgränsen (ULoQ) är 1,0E+07 IU/ml.

^a Antal giltiga tester med detekterbar virusmängd.

^b Standardavvikelse för skillnaden mellan två mätningar = $\sqrt{2 \times (\text{standardavvikelse för den totala precisionen})^2}$.

^c 95% CL = konfidensgräns = $1,96 \times \text{standardavvikelsen för skillnaden mellan två mätningar}$.

^d Detekterbar viktningförändring = $10^{(1,96 \times \sqrt{2 \times (\text{total standardavvikelse})^2})}$.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; sqrt = kvadratrot.

Tabell 23 nedan visar resultaten för reproducerbarhet för det negativa panelprovet för systemet cobas® 6800.

Tabell 23 Resultat för reproducerbarhet för det negativa panelprovet

Förväntad CMV DNA-koncentration	Antal giltiga tester	Positiva resultat	Negativa resultat	Procentuell överensstämmelse för negativa resultat ^a	95 % exakt CI ^b
Negativa	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

^a Procentuell överensstämmelse för negativa resultat = $(\text{antal negativa resultat} \div \text{totalt antal giltiga tester i negativt panelprov}) \times 100 \%$.

^b Beräknat med Clopper-Pearson Exact-metoden för beräkning av binomialt konfidensintervall.

DNA = deoxiribonukleinsyra; CMV = cytomegalovirus; CI = konfidensintervall.

Utvärdering av klinisk prestanda: population som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)

Den här studien utformades för att utvärdera den kliniska överensstämmelsen mellan cobas® CMV och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test (kallas TaqMan® CMV) i en population som mottagit fasta organ via transplantation. Överlevna frusna EDTA-plasmaprover prospektivt insamlade från njurtransplanterade patienter som deltog i en dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad fas 2a-studie av en anti-CMV-profylaxregim testades. Analysens targetregioner sekvenserades för prover med en offset på $> 0,5 \log_{10}$ IU/ml mellan de två analyserna, samt en representativ uppsättning prover utan offset vid mätningen. Sekvenser som associerades med en genomsnittlig offset på $> 0,9 \log_{10}$ IU/ml definierades som ”påverkande”. Endast påverkande sekvenser som påverkade targets för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV identifierades.

De demografiska egenskaperna för patientpopulationen presenteras i Tabell 24.

Tabell 24 Kliniska demografi- och baseline-egenskaper för SOT-personer

Egenskaper	Grupper	Statistik
Antal personer	Totalt, N	107
Ålder (år)	Medelvärde ± SD	49 ± 13,6
Ålder (år)	Median	50
Ålder (år)	Intervall	18–76
Kön, n (%)	Man	74 (69,2 %)
Kön, n (%)	Kvinna	33 (30,8 %)
Etnicitet, n (%)	Spanskättad/latinamerikan	10 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ej spanskättad/ej latinamerikan	91 (85,0 %)
Etnicitet, n (%)	Okänd	6 (5,6 %)
Ursprung, n (%)	Asiat	1 (0,9 %)
Ursprung, n (%)	Svart/afroamerikan	16 (15,0 %)
Ursprung, n (%)	Vit	88 (82,2 %)
Ursprung, n (%)	Övriga	2 (1,9 %)
Induktion vid immunosuppression, n (%)	Ja	26 (24,3 %)
Induktion vid immunosuppression, n (%)	Nej	81 (75,7 %)
Studiearm, n (%)	Anti-CMV-profylaxregim	53 (49,5 %)
CMV-serologistatus, n (%)	Positiv donator, negativ mottagare	107 (100,0 %)

Obs! Okänd kategori indikerar personer för vilka den motsvarande informationen inte är tillgänglig eller inte har rapporterats.

CMV = cytomegalovirus, SD = standardavvikelse.

Klinisk överensstämmelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation (SOT)

Överensstämmelse vid baseline

Tabell 25 till Tabell 28 nedan visar resultaten för analysen av överensstämmelse mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV med hjälp av tröskelvärden: TND, < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 IU/ml, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 IU/ml respektive < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 IU/ml från lämpliga prover insamlade samma dag som eller omedelbart innan behandlingen påbörjades.

Tabell 25 Analys av överensstämmelse mellan resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärde för Target Not Detected (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Totalt	11	60	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,5000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 26 Analys av överensstämmelse mellan resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,37E+02 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a
< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	5*	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Totalt	29	42	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,2188	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,37E+02 IU/ml kategoriserades som ”< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log₁₀ IU/ml)”.

*Av de 5 personer som hade avvikande prover visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 27 Analys av överensstämmelse mellan resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 5,00E+02 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a
< 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	7*	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Totalt	40	31	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,1797	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen. Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 5,00E+02 IU/ml kategoriserades som ” < 5,00E+02 IU/ml (< 2,699 log₁₀ IU/ml) ”.

* Av de 7 personer som hade avvikande prover visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Tabell 28 Analys av överensstämmelse mellan resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,8E+03 IU/ml (parade prover vid baseline för start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a
< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	4*	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Totalt	52	19	71	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI) ^a	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
p-värde ^b	0,1250	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline inkluderades i den här tabellen. Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,8E+03 IU/ml kategoriserades som ” < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml) ”.

* Av de 4 personer som hade avvikande prover visade sig 1 person ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Beräknat med McNemars test.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

Upphörandeanalys per dag

Tabell 29 visar en överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod för SOT-personer vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 efter start av anti-CMV-behandling.

Tabell 29 Överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod för personer inom SOT-populationen som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt efter start av anti-CMV-behandling	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
Dag 14	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	IB
Dag 14	Inget upphörande av CMV-episod	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
Dag 14	Totalt	0	40	40	
Dag 14	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	IB	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 14	p-värde ^b	IB	-	-	-
Dag 21	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	IB
Dag 21	Inget upphörande av CMV-episod	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
Dag 21	Totalt	1	50	51	
Dag 21	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
Dag 21	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 21	p-värde ^b	IB	-	-	-
Dag 28	Upphörande av CMV-episod ^a	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
Dag 28	Inget upphörande av CMV-episod	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
Dag 28	Totalt	10	46	56	
Dag 28	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-
Dag 28	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
Dag 28	p-värde ^b	0,1250	-	-	-
Dag 35	Upphörande av CMV-episod ^a	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
Dag 35	Inget upphörande av CMV-episod	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
Dag 35	Totalt	24	32	56	

Tidpunkt efter start av anti-CMV-behandling	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
Dag 35	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
Dag 35	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
Dag 35	p-värde ^b	0,0391	-	-	-
Dag 49	Upphörande av CMV-episod ^a	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
Dag 49	Inget upphörande av CMV-episod	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
Dag 49	Totalt	45	12	57	-
Dag 49	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
Dag 49	p-värde ^b	0,0156	-	-	-

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 14 visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 21 visade sig 2 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 28 visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 35 visade sig 3 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

Av de personer som är inkluderade i tabellen för dag 49 visade sig 4 personer ha påverkande sekvens-felmatchning.

^a Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

^b Beräknat med McNemars test.

CI = konfidensintervall; IB = inte beräkningsbart; SOT = mottagare av fast organ via transplantation.

Vid användning för att bestämma upphörande av viremiska episoder vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 (efter start av anti-CMV-behandling) låg OPA mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV från 83,9 % till 100 % (Tabell 30).

Tabell 30 Total procentuell överensstämmelse efter upphörandestatus (inte upphört/upphört) för personer som påbörjat anti-CMV-behandling i SOT-populationen

Tidpunkt	Överensstämmelse för inte upphört	Överensstämmelse för upphört	Total procentuell överensstämmelse	95 % exakt CI för total procentuell överensstämmelse
Dag 14	100,0 % (40/40)	IB	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
Dag 35	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
Dag 49	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Obs! Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

2 av totalt 40 prover vid dag 14 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

2 av totalt 51 prover vid dag 21 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

3 av totalt 56 prover vid dag 28 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

3 av totalt 56 prover vid dag 35 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

4 av totalt 57 prover vid dag 49 kom från personer som visade sig ha påverkande sekvens-felmatchning.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = nedre kvantifieringsgräns; IB = inte beräkningsbart; SOT = mottagare av fast organ via transplantation.

Total överensstämmelse mellan olika nivåer av virusmängd

Tabell 31 nedan visar överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV för alla 1 898 parade prover som var utvärderingsbara i SOT-populationen inom studien av klinisk överensstämmelse.

Tabell 31 Sammanfattning av överensstämmelseanalyser (alla parade prover) i SOT-populationen

Alla parade prover för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	1 022	8	0	0	0	0	1 030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
2,137 till < 2,699	3 ^a	76	61	8	0	0	148
2,699 till < 3,255	0	12 ^c	73	63	1	0	149
3,255 till < 3,899	1 ^b	5 ^d	8 ^e	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 ^f	1 ^b	45	39	88
Totalt	1 194	294	151	116	104	39	1 898

Obs! Samtliga 1 898 parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för cobas® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

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

^a De här avvikande proverna sekvenserades, och 2 av 3 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^b Det här avvikande provet sekvenserades, och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^c 8 av de 12 avvikande proverna kom från 5 personer, och samtliga 8 prover sekvenserades och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^d De här 5 avvikande proverna kom från 3 personer. De sekvenserades, och samtliga 5 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^e 7 av de 8 avvikande proverna kom från 3 personer, och samtliga 7 prover sekvenserades och visade sig ha en signifikant påverkande mutation.

^f De här 3 avvikande proverna kom från 2 personer. De sekvenserades, och samtliga 3 visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

Tabell 32 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml) för alla parade prover i SOT-populationen.

Tabell 32 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden för alla parade prover i SOT-populationen

Alla parade prover för cobas® CMV	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde	Total procentuell överensstämmelse
	95 % CI (n/N)	95 % CI (n/N)	95 % CI (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 IU/ml (2,1 log₁₀ IU/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 IU/ml (2,7 log₁₀ IU/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 IU/ml (3,3 log₁₀ IU/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)

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Prover med ett "Target Not Detected"-resultat kategoriserades som "> tröskelvärde i IU/ml".

* Log₁₀ av 2,137 avrundat till 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ av 2,699 avrundat till 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ av 3,255 avrundat till 3,3 log₁₀ IU/ml.

95-procentigt konfidensintervall (CI) beräknat med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

Tabell 33 nedan visar överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV för alla 272 parade prover som var utvärderingsbara dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen.

Tabell 33 Sammanfattning av överensstämmelseanalyser (parade prover vid intresstidpunkter efter start av anti-CMV-behandling) i SOT-populationen

Alla intresstidpunkter för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
2,137 till < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
2,699 till < 3,255	0	4 ^a	25	16	0	0	45
3,255 till < 3,899	0	2 ^b	1 ^c	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 ^b	0	26	12	40
Totalt	60	78	47	37	38	12	272

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid intresstidpunkter (dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling) inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ) är 3,45E+01 IU/ml för cobas® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

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

^a De här 4 proverna sekvenserades, och 2 av de 4 avvikande proverna visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^b De här 2 avvikande proverna sekvenserades, och båda visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

^c Det avvikande provet sekvenserades och visade sig innehålla en signifikant påverkande mutation.

Tabell 34 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml) för alla parade prover som var utvärderingsbara vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen.

Tabell 34 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd efter olika tröskelvärden för parade prover vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 eller dag 49 efter start av anti-CMV-behandling i SOT-populationen

Alla intressetidpunkter för cobas® CMV	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde	Total procentuell överensstämmelse
	95 % CI (n/N)	95 % CI (n/N)	95 % CI (n/N)
Target Not Detected	40,0 % 27,6 %, 53,5 % (24/60)	98,6 % 95,9 %, 99,7 % (209/212)	85,7 % 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 IU/ml (2,1 log ₁₀ IU/ml*)	76,1 % 68,1 %, 82,9 % (105/138)	99,3 % 95,9 %, 100,0 % (133/134)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 IU/ml (2,7 log ₁₀ IU/ml**)	81,6 % 75,3 %, 86,9 % (151/185)	100,0 % 95,8 %, 100,0 % (87/87)	87,5 % 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1 800 IU/ml (3,3 log ₁₀ IU/ml***)	88,3 % 83,3 %, 92,2 % (196/222)	100,0 % 92,9 %, 100,0 % (50/50)	90,4 % 86,3 %, 93,7 % (246/272)

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid dag 14, dag 21, dag 28, dag 35 och dag 49 efter start av anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett "Target Not Detected"-resultat kategoriserades som "< tröskelvärde i IU/ml".

* Log₁₀ av 2,137 avrundat till 2,1 log₁₀ IU/ml.

** Log₁₀ av 2,699 avrundat till 2,7 log₁₀ IU/ml.

*** Log₁₀ av 3,255 avrundat till 3,3 log₁₀ IU/ml.

95-procentigt konfidensintervall (CI) beräknat med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

Metodjämförelse i populationen som mottagit fasta organ via transplantation

En metodjämförelsestudie utfördes för att utvärdera prestandan för **cobas**® CMV jämfört med ett annat FDA-godkänt test för CMV-virusmängd, TaqMan® CMV. I studien användes 543 parade prover inklusive 381 CMV-positiva prover från den dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade fas 2a-studien av en anti-CMV-profylaxregim som anges ovan, kompletterat av 64 överblivna prover från transplanterade patienter och 98 artificiella prover som bereddes genom att spika odlad CMV (Merlin-stammen) i CMV-negativ EDTA-plasma.

Tabell 35 tillsammans med Bild 6 till Bild 8 visar resultaten för Deming-regressionen för virusmängd (\log_{10} IU/ml) från **cobas**® CMV och TaqMan® CMV för alla platser sammantaget för populationen som mottagit fasta organ via transplantation.

Tabell 35 Parameteruppskattningar för Deming-regression mellan virusmängder (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (**cobas**® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

Prover	Antal parade prover	Parameter	Parameteruppskattning	Standardfel	95 % CI ^a 95 % CI ^b	r
Kliniska och spikade	543	Intercept	0,348 0,407*	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Kliniska och spikade	543	Lutning	0,961 0,945*	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Kliniska	445	Intercept	0,193 0,229*	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Kliniska	445	Lutning	1,023 1,010*	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
Spikade	98	Intercept	0,012 ET	0,063	(-0,114, 0,138) ET	0,99
Spikade	98	Lutning	0,985 ET	0,013	(0,960, 1,010) ET	0,99

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

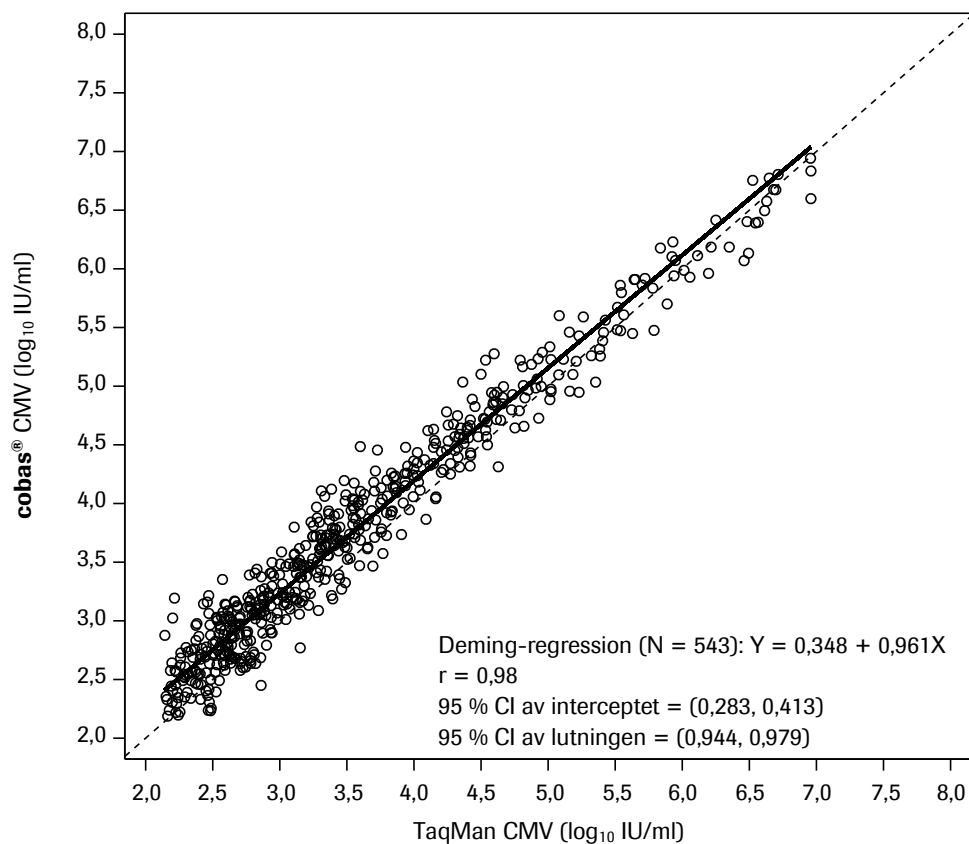
^a Antaget oberoende mellan alla prover.

^b Justerad korrelation mellan prover från samma personer beräknat med bootstrap-metoden med 500 iterationer.

* Anger den 50:e percentilen av den bootstrappade fördelningen av parameterestimat.

CI = konfidensintervall; ET = ej tillämpligt; r = korrelationskoefficient.

Bild 6 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska och spikade prover)



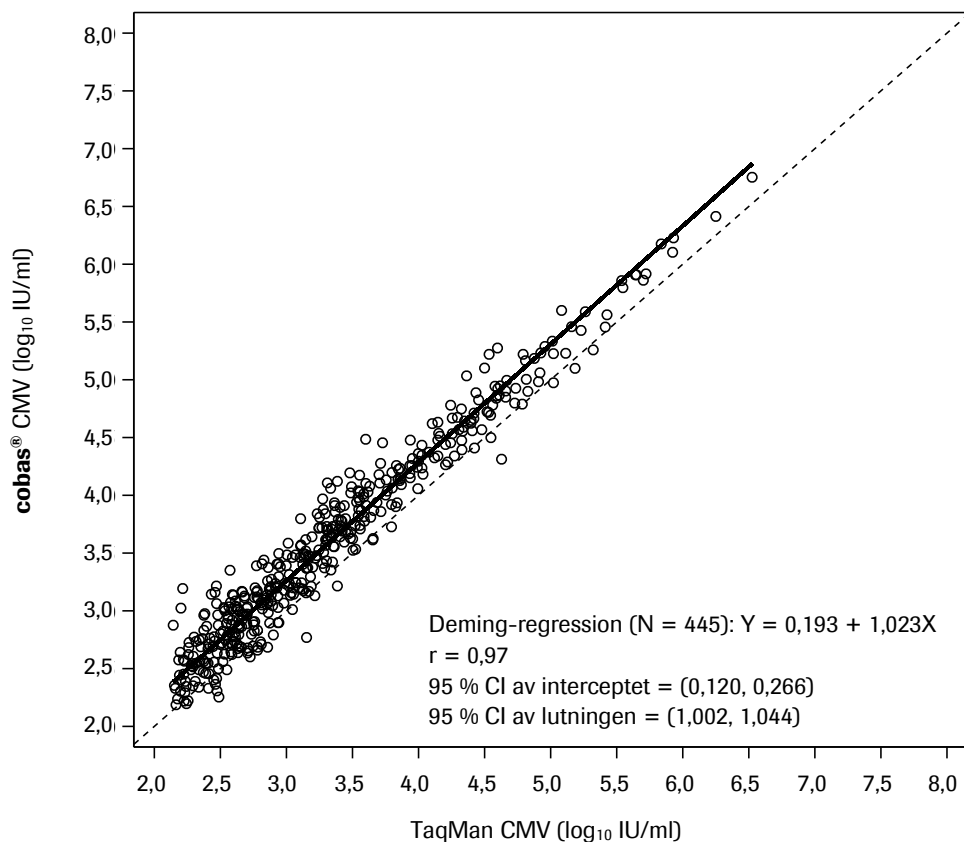
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

CI = konfidensintervall;

r = korrelationskoefficient.

Bild 7 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska prover)



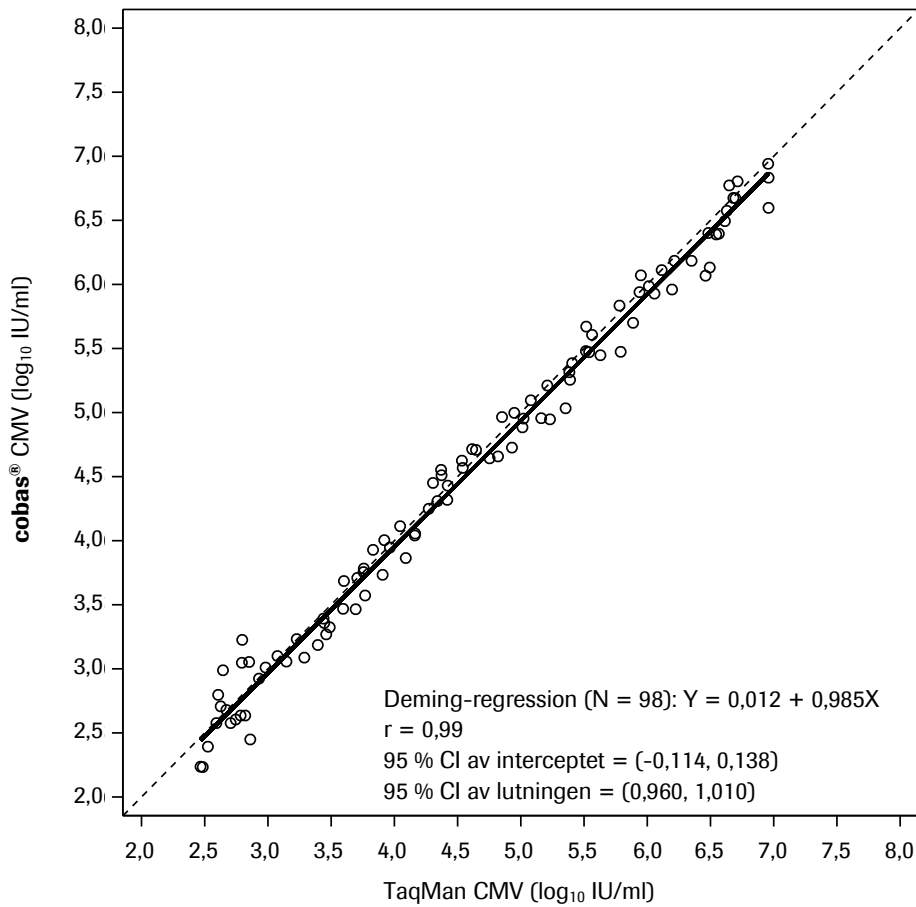
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna.

CI = konfidensintervall;

r = korrelationskoefficient.

Bild 8 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; spikade prover)



Obs! CI = konfidensintervall;
r = korrelationskoefficient.

Bias vid utvalda nivåer av virusmängd

Tabell 36 nedan visar bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid fem utvalda nivåer av virusmängd från 2,14 log₁₀ IU/ml till 7,00 log₁₀ IU/ml med associerade icke omvandlade ekvivalenter.

Tabell 36 Bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV (log₁₀ IU/ml) vid fem utvalda nivåer av virusmängd (kliniska och spikade prover)

Prover	Nivå av virusmängd (per TaqMan® CMV)	Systematisk differens ^a
Kliniska och spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,265 log ₁₀ IU/ml (1,15E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,243 log ₁₀ IU/ml (3,74E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,221 log ₁₀ IU/ml (1,19E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,192 log ₁₀ IU/ml (5,56E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,075 log ₁₀ IU/ml (1,89E+06 IU/ml)
Kliniska	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,242 log ₁₀ IU/ml (1,02E+02 IU/ml)
Kliniska	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,255 log ₁₀ IU/ml (4,00E+02 IU/ml)
Kliniska	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,268 log ₁₀ IU/ml (1,53E+03 IU/ml)
Kliniska	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,285 log ₁₀ IU/ml (9,28E+03 IU/ml)
Kliniska	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,354 log ₁₀ IU/ml (1,26E+07 IU/ml)
Spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	-0,020 log ₁₀ IU/ml (-6,19E+00 IU/ml)
Spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	-0,028 log ₁₀ IU/ml (-3,17E+01 IU/ml)
Spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	-0,037 log ₁₀ IU/ml (-1,46E+02 IU/ml)
Spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	-0,048 log ₁₀ IU/ml (-1,05E+03 IU/ml)
Spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	-0,093 log ₁₀ IU/ml (-1,93E+06 IU/ml)

^a Differens i IU/ml beräknat som 10(cobas® CMV-uppskattning i log₁₀ IU/ml) – 10(TaqMan® CMV-nivå av virusmängd i log₁₀ IU/ml).

Medelvärde för differens för parade prover

Tabell 37 nedan visar medelvärdena för differensen för parade prover mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid representativa tröskelvärden och associerade 95-procentiga CI som har beräknats med hjälp av det parade t-testet.²⁸

Tabell 37 Medelvärde för differens i virusmängd för parade prover mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV (\log_{10} IU/ml) vid representativa beslutsintervall (IU/ml) i SOT-populationen

Prover	Representativa beslutsintervall ^a (IU/ml)	N	Medelvärde för differens för parade prover (\log_{10} IU/ml)	SE för medelvärde för differens för parade prover (\log_{10} IU/ml)	95 % CI (\log_{10} IU/ml)
Kliniska och spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Kliniska och spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Kliniska och spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Kliniska och spikade	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(-0,039, 0,062)
Kliniska och spikade	Totalt	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Kliniska	1,37E+02 till < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Kliniska	2,0E+03 till < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Kliniska	2,0E+04 till < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Kliniska	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Kliniska	Totalt	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
Spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(-0,108, 0,074)
Spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	21	-0,074	0,024	(-0,125, -0,024)
Spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(-0,045, 0,086)
Spikade	≥ 1,0E+05	40	-0,097	0,022	(-0,141, -0,053)
Spikade	Totalt	98	-0,056	0,015	(-0,087, -0,025)

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom 1,37E+02 IU/ml till 9,1E+06 IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat inom det linjära intervallet på båda analyserna kategoriserades i representativa beslutsintervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

^a Motsvarande representativa beslutsintervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 till < 3,301 (\log_{10} IU/ml), 2,0E+03 till < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 till < 4,301 (\log_{10} IU/ml), 2,0E+04 till < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 till < 5,000 (\log_{10} IU/ml) och ≥ 1,0E+05 (IU/ml) = ≥ 5,000 (\log_{10} IU/ml).

N = antal parade prover; SE = standardfel; CI = konfidensintervall.

Tillåten total differens (ATD)

Tabell 38 tillsammans med Bild 9 till Bild 11 nedan visar ATD-resultaten med användning av individuella parade differenser mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV jämfört med deras medelvärde vid representativa tröskelvärden och beräkningar av procentandelen parade resultat i ATD-zonen.

Tabell 38 Procentandel prover i SOT-populationen som hamnade inom gränserna för tillåten total differens (ATD-zonen) i IU/ml (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

Prover	Intervallkategori	Intervallområde ^a (IU/ml)	Procentandel parade prover inom ATD-zonen % (n/N)
Kliniska och spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Kliniska och spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Kliniska och spikade	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Kliniska och spikade	Totalt	-	94,3 % (512/543)
Kliniska	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Kliniska	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Kliniska	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Kliniska	Totalt	-	93,0 % (414/445)
Spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
Spikade	Högt	8,0E+03 till 9,10E+06	100,0 % (62/62)
Spikade	Totalt	-	100,0 % (98/98)

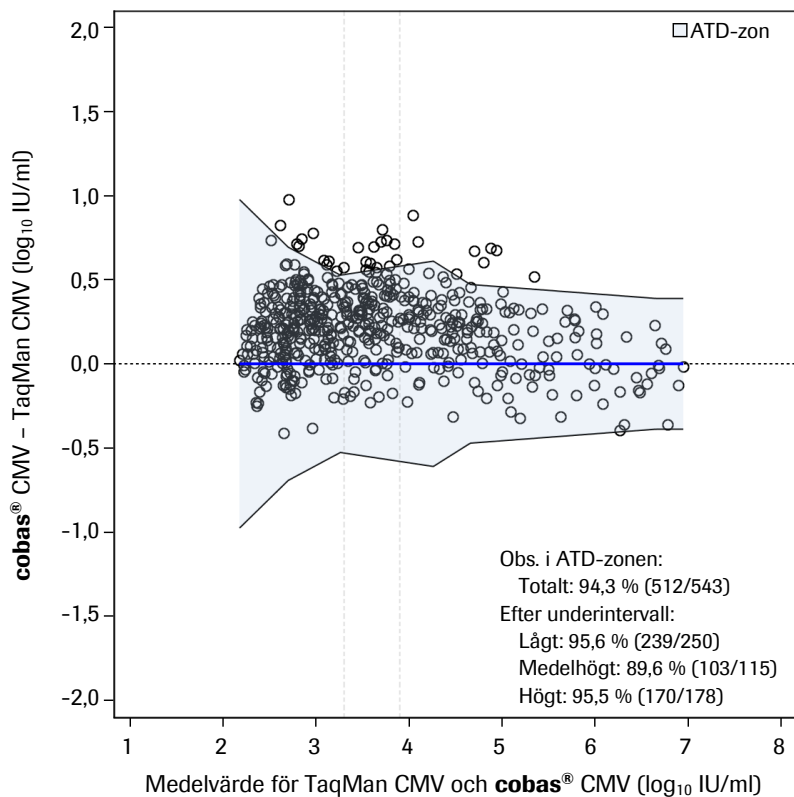
Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom 1,37E+02 IU/ml till 9,1E+06 IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).
ATD-zon = zon för tillåten total differens.

^a Motsvarande medicinskt relevanta intervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03, 2,0E+03 till < 8,0E+03 och 8,0E+03 till 9,1E+06 i log₁₀ IU/ml är 2,137 till < 3,301, 3,301 till < 3,903 respektive 3,903 till 6,959.

N = totalt antal parade prover inom det rätta intervallet.

n = antal parade prover som är inkluderade i ATD-zonen inom det rätta intervallet.

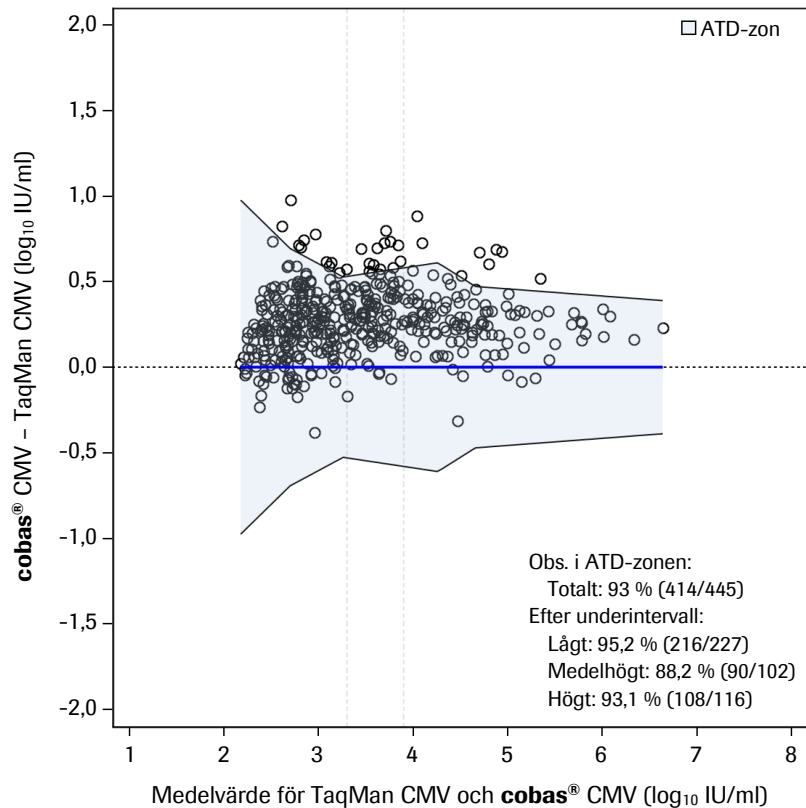
Bild 9 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska och spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

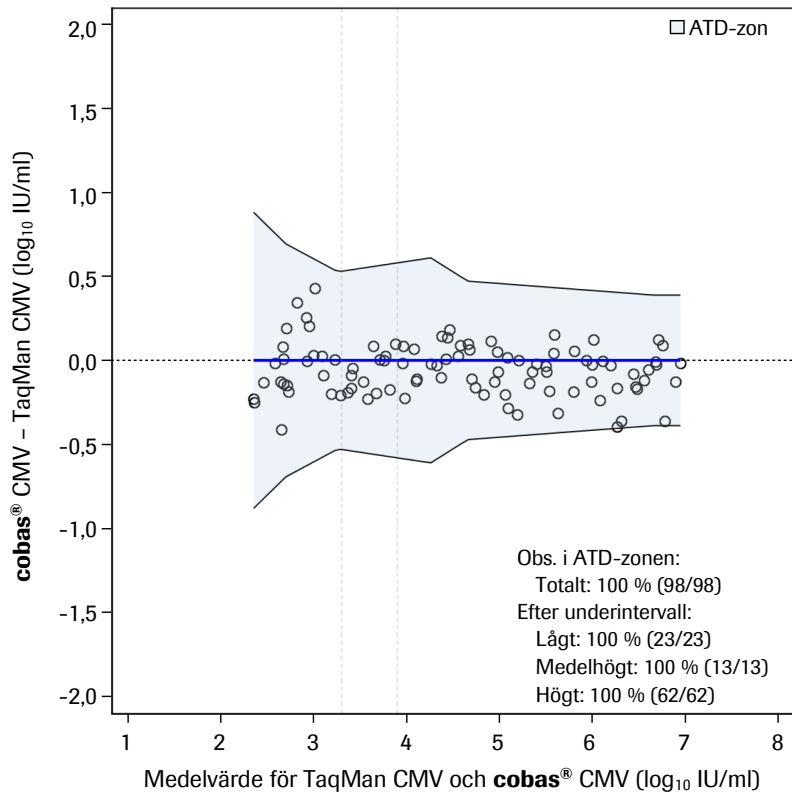
Bild 10 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; kliniska prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Obs! Tjugosex prover från nio personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Bilden inkluderar endast parade prover med parade resultat som vardera var inom $1,37E+02$ IU/ml till $9,1E+06$ IU/ml, det överlappande linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall för virusmängd baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

Bild 11 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för differenser för individuella virusmängder jämfört med deras medelvärden (\log_{10} IU/ml) i SOT-populationen (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV; spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Överensstämmelse med negativa prover

Trettio CMV IgG-negativa prover testades i varje analys och resultaten visas i Tabell 39.

Tabell 39 Resultat för CMV IgG-negativa prover (cobas® CMV jämfört med TaqMan® CMV)

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

Obs! Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

CMV = cytomegalovirus; IgG = immunoglobulin G.

Utvärdering av klinisk prestanda: patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT)

Studien utformades för att utvärdera överensstämmelsen mellan cobas® CMV och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV i en population som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation (HSCT). Överblivna prover från en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, dosomfattande klinisk fas 2-multicenterstudie av brincidofovir för CMV-profylax²¹ testades.

Alla utvärderingsbara prover som testades samlades in över tid från totalt 258 personer. Analysens targetregioner var sekvenserade prover med en offset på $> 0,5 \log_{10}$ IU/ml mellan de två analyserna, samt en representativ uppsättning prover utan offset vid mätningen. Sekvenser som associerades med en genomsnittlig offset på $> 0,9 \log_{10}$ IU/ml definierades som ”påverkande”. Endast påverkande sekvenser som påverkade targets för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV identifierades.

Tabell 40 nedan sammanfattar de kliniska demografi- och baseline-egenskaperna för de 258 personerna.

Tabell 40 Kliniska demografi- och baseline-egenskaper för HSCT-personer

Egenskap	Grupper	Statistik
Totalt antal personer	Totalt, N	258
Ålder (år)	Medelvärde \pm SD	51 \pm 12,3
Ålder (år)	Median	51
Ålder (år)	Intervall	21–71
Kön, n (%)	Man	144 (55,8 %)
Kön, n (%)	Kvinna	114 (44,2 %)
Etnicitet, n (%)	Spanskättad/latinamerikan	24 (9,3 %)
Etnicitet, n (%)	Ej spanskättad/ej latinamerikan	230 (89,1 %)
Etnicitet, n (%)	Okänd	4 (1,6 %)
Ursprung, n (%)	Asiat	15 (5,8 %)
Ursprung, n (%)	Svart/afroamerikan	10 (3,9 %)
Ursprung, n (%)	Vit	228 (88,4 %)
Ursprung, n (%)	Övriga	5 (1,9 %)
Studiearm, n (%)	Anti-CMV-profylaxregim	164 (63,6 %)
Studiearm, n (%)	Placebo	61 (23,6 %)
Studiearm, n (%)	Misslyckad screening	33 (12,8 %)

Obs! En person vars information inte var tillgänglig eller som inte rapporterades kategoriserades som ”Okänd” för den motsvarande egenskapen. Följande kohorter är inkluderade i kategorin Anti-CMV-profylaxregim för studiearmen: CMX001 behandlingskohort 1, CMX001 behandlingskohort 2, CMX001 behandlingskohort 3 och CMX001 behandlingskohort 4.

CMV = cytomegalovirus, SD = standardavvikelse.

Klinisk överensstämmelse i HSCT-populationen

Överensstämmelse vid baseline baserat på tröskelvärden för virusmängd

Tabell 41 visar överensstämmelsen mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde för Target Not Detected vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 41 Överensstämmelseanalys av resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde för Target Not Detected i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8*	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Totalt	19	48	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
p-värde ^a	0,0078	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

* 1 av de 8 avvikande proverna kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

CI = konfidensintervall.

Tabell 42 visar överensstämmelsen mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde på 1,37E+02 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 42 Överensstämmelseanalys av resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,37E+02 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log ₁₀ IU/ml)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 IU/ml (≥ 2,137 log ₁₀ IU/ml)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Totalt	37	30	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-värde ^a	1,0000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,37E+02 IU/ml kategoriserades som ”< 1,37E+02 IU/ml (< 2,137 log₁₀ IU/ml)”.

0 av de 2 avvikande proverna kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

CI = konfidensintervall.

Tabell 43 visar överensstämmelsen mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde på 5,0E+02 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 43 Överensstämmelseanalys av resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 5,0E+02 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 5,0E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
< 5,0E+02 IU/ml (< 2,699 log ₁₀ IU/ml)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 IU/ml (≥ 2,699 log ₁₀ IU/ml)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Totalt	43	24	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
p-värde ^a	1,0000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett ”Target Not Detected”-resultat eller en detekterbar virusmängd under 5,0E+02 IU/ml kategoriserades som ”< 5,0E+02 IU/ml (< 2,699 log₁₀ IU/ml)”.

0 av det 1 avvikande provet kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml.

CI = konfidensintervall.

Tabell 44 visar överensstämmelsen mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av ett tröskelvärde på 1,8E+03 IU/ml vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 44 Överensstämmelseanalys av resultat från cobas® CMV och TaqMan® CMV med användning av tröskelvärdet 1,8E+03 IU/ml i HSCT-populationen

Baseline för cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log ₁₀ IU/ml)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 IU/ml (≥ 3,255 log ₁₀ IU/ml)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Totalt	50	17	67	-
Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
p-värde ^a	0,5000	-	-	-

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid baseline för personer som påbörjat anti-CMV-behandling inkluderades i den här tabellen.

Prover med ett "Target Not Detected"-resultat eller en detekterbar virusmängd under 1,8E+03 IU/ml kategoriserades som "< 1,8E+03 IU/ml (< 3,255 log₁₀ IU/ml)".

0 av de 2 avvikande provena kom från personer med påverkande sekvens-felmatchning.

^a Beräknat med McNemars test.

1,0E+00 IU/ml = 1,1 kopia/ml; 1,8E+03 IU/ml = 2 000 kopior/ml.

CI = konfidensintervall.

Analys av upphörande av CMV-episod

Tabell 45 nedan visar överensstämmelseanalysen för upphörande av CMV-episod efter tidpunkt för viremiska personer som påbörjat anti-CMV-behandling.

Tabell 45 Överensstämmelseanalys för upphörande av CMV-episod efter tidpunkt för viremiska HSCT-personer som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
Dag 14	Upphörande av CMV-episod ^a	0	0	0	IB
Dag 14	Inget upphörande av CMV-episod	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
Dag 14	Totalt	0	14	14	-
Dag 14	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	IB	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
Dag 14	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Tidpunkt	cobas® CMV	TaqMan® CMV Upphörande av CMV-episod ^a	TaqMan® CMV Inget upphörande av CMV-episod	Totalt	Radöverensstämmelse (95 % exakt CI)
Dag 21	Upphörande av CMV-episod ^a	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 21	Inget upphörande av CMV-episod	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
Dag 21	Totalt	1	12	13	-
Dag 21	Kolumnöverensstämmelse (95 % exakt CI)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 21	Total procentuell överensstämmelse (95 % exakt CI)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 28	Upphörande av CMV-episod ^a	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
Dag 28	Inget upphörande av CMV-episod	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
Dag 28	Totalt	2	7	9	-
Dag 28	Kolumnöverensstämmelse	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)	-	-
Dag 28	Total procentuell överensstämmelse	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
Dag 49	Upphörande av CMV-episod ^a	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
Dag 49	Inget upphörande av CMV-episod	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
Dag 49	Totalt	3	1	4	-
Dag 49	Kolumnöverensstämmelse	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
Dag 49	Total procentuell överensstämmelse	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Obs! Endast personer med parade resultat som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid antingen dag 14, 21, 28 eller 49 efter start av anti-CMV-behandling och med en tillgänglig upphörandestatus för varje respektive analys inkluderades i den här tabellen. För två personer upphörde CMV-episoden vid dag 28 i båda analyserna och deras upphörandestatusar flyttades fram till dag 49. Inga av personerna som inkluderades i analysen visade någon påverkande sekvens-felmatchning.

^a Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (137 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

CMV = cytomegalovirus. IB = inte beräkningsbart.

Tabell 46 nedan visar den totala procentuella överensstämmelsen från överensstämmelseanalysen av upphörande av CMV-episod mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV för viremiska personer vid dag 14, dag 21, dag 28 och dag 49. OPA uppskattades till 100 % för alla intressetidpunkter. Acceptanskriteriet för OPA uppfylldes alltså.

Tabell 46 Total procentuell överensstämmelse från överensstämmelseanalys av upphörande av CMV-episod för viremiska HSCT-personer som påbörjat anti-CMV-behandling

Tidpunkt	Total procentuell överensstämmelse för inte upphört	Total procentuell överensstämmelse för upphört	Total procentuell överensstämmelse	95 % exakt CI för total procentuell överensstämmelse
Dag 14	100,0 % (14/14)	IB	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
Dag 21	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
Dag 28	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
Dag 49	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Obs! För två personer upphörde CMV-episoden vid dag 28 i båda analyserna och deras upphörandestatusar flyttades fram till dag 49. Inga av personerna som inkluderades i analysen visade någon påverkande sekvens-felmatchning. Upphörande av CMV-episod definierades av 2 prover i följd (helst tagna med en veckas mellanrum) med ett testresultat som låg under LLoQ (1,37E+02 IU/ml) för TaqMan® CMV (dvs. 2 ”negativa” prover i följd anses som en slutpunkt för relevant virusmängd vid behandling av akuta CMV-episoder), vilket är överensstämmande med rekommendationerna i de aktuella riktlinjerna.

CMV = cytomegalovirus; LLoQ = nedre kvantifieringsgräns; IB = inte beräkningsbart.

Total överensstämmelse vid olika nivåer av virusmängd

Tabell 47 nedan visar den totala överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV för alla 1 367 parade prover i studien av klinisk överensstämmelse.

Tabell 47 Total överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV i HSCT-populationen

Alla parade prover för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
2,137 till < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
2,699 till < 3,255	1*	1	17	17	0	0	36
3,255 till 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Totalt	1 073	175	50	30	27	12	1 367

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för cobas® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV. Resultaten kategoriserades i ett av fem intervall för virusmängd baserat på IU/ml-resultatet för varje respektive analys.

Sju prover från tre personer med påverkande sekvens-felmatchning är inkluderade i den här tabellen.

* Provet är från en person med påverkande sekvens-felmatchning.

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

Tabell 48 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för samtliga parade prover från HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/IL, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml).

Tabell 48 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (samtliga parade prover)

Tröskelvärde	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde 95 % exakt CI (n/N)	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde 95 % exakt CI (n/N)	Total procentuell överensstämmelse 95 % exakt CI (n/N)
Target Not Detected	85,6 % (83,3 %, 87,6 %) (918/1 073)	91,5 % (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	86,8 % (84,9 %, 88,6 %) (1 187/1 367)
1,37E+02 IU/ml (2,137 log ₁₀ IU/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 IU/ml (2,699 log ₁₀ IU/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 IU/ml (3,255 log ₁₀ IU/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)

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. LoD för cobas® CMV är 3,45E+01 IU/ml. LoD för TaqMan® CMV är 1,37E+02 IU/ml.

95-percentiga konfidensintervall (CI) beräknades med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml; LoD = detektionsgräns.

Tabell 49 nedan visar den totala överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV för prover tagna från de patienter som startat anti-CMV-behandling och som togs vid protokolldefinierade intressetidpunkter efter start av anti-CMV-behandling.

Tabell 49 Total överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för cobas® CMV och TaqMan® CMV från prover vid intressetidpunkter efter start av anti-CMV-behandling i HSCT-populationen

Alla tidpunkter för cobas® CMV (log ₁₀ IU/ml)	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) < 2,137	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,137 till < 2,699	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 2,699 till < 3,255	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) 3,255 till < 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log ₁₀ IU/ml) Totalt
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
2,137 till < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
2,699 till < 3,255	1*	0	2	2	0	0	5
3,255 till 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Totalt	28	9	2	4	1	1	45

Obs! Endast parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse vid olika tidpunkter (dag 14, dag 21, dag 28 eller dag 49) inkluderades i den här tabellen. Den nedre kvantifieringsgränsen (LLoQ) är 3,45E+01 IU/ml för cobas® CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV. Resultaten kategoriserades i ett av fem intervall för virusmängd baserat på IU/ml-resultatet för varje respektive analys.

* Provet är från en person med påverkande sekvens-felmatchning.

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

Tabell 50 nedan visar en sammanfattning av överensstämmelsen mellan resultat för virusmängd för parade prover från HSCT-patienter vid intresstidpunkter efter start av anti-CMV-behandling med hjälp av olika tröskelvärden (Target Not Detected, 137 IU/ml, 500 IU/ml och 1 800 IU/ml).

Tabell 50 Sammanfattning av överensstämmelse mellan resultat för virusmängd för HSCT-patienter med hjälp av olika tröskelvärden (prover vid intresstidpunkter efter start av anti-CMV-behandling)

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

Obs! Samtliga parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen. LoD för cobas® CMV är 3,45E+01 IU/ml. LoD för TaqMan® CMV är 1,37E+02 IU/ml.

95-procentiga konfidensintervall (CI) beräknades med exakt metod med antaget oberoende mellan alla prover.

1 IU/ml = 1,1 kopia/ml; LoD = detektionsgräns.

Metodjämförelse i populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation

En metodjämförelsestudie utfördes för att utvärdera prestandan för cobas® CMV jämfört med ett annat FDA-godkänt test för CMV-virusmängd, TaqMan® CMV, för populationen som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation. I studien användes 204 parade prover inklusive 107 CMV-positiva prover från fas 2-studien av en CMV-profylaxregim som anges ovan, kompletterat av 97 spikade prover som bereddes genom att spika negativ plasma från HSCT-mottagare med odlade CMV-virus (Merlin-stammen).

Tabell 51 visar parameteruppskattningarna för Deming-regression för resultaten för virusmängd (log₁₀ IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV efter provtyp.

Tabell 51 Parameteruppskattningar för Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Antal parade prover	Parameter	Parameteruppskattning	Standardfel	95 % CI ^a 95 % bootstrap CI ^b	r
Kliniska och spikade	204	Intercept	0,145 0,172*	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Kliniska och spikade	204	Lutning	0,990 0,982*	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Kliniska	107	Intercept	-0,146 -0,188*	0,106	(-0,356, 0,064) (-0,462, -0,008)	0,96
Kliniska	107	Lutning	1,110 1,125*	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
Spikade	97	Intercept	-0,097 ET	0,063	(-0,223, 0,028) ET	0,99
Spikade	97	Lutning	1,025 ET	0,012	(1,000, 1,049) ET	0,99

Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade kliniska och spikade prover med resultat som vardera var inom $1,37E+02$ till $9,1E+06$ IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

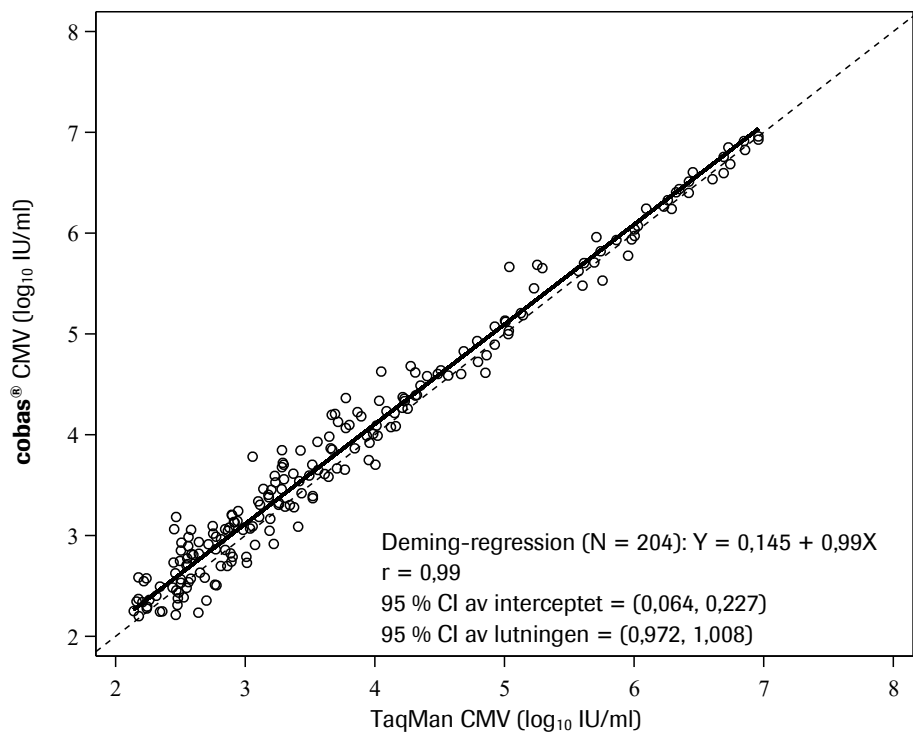
^b Justerad korrelation mellan prover från samma person beräknat med bootstrap-metoden med 500 iterationer.

* Anger den 50:e percentilen av den bootstrappade fördelningen av parameterestimater.

CI = konfidensintervall; cobas® CMV = cobas® CMV för användning på systemen cobas® 6800/8800; ET = ej tillämpligt; r = korrelationskoefficient.

Bild 12 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kombinerade kliniska och spikade prover.

Bild 12 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)

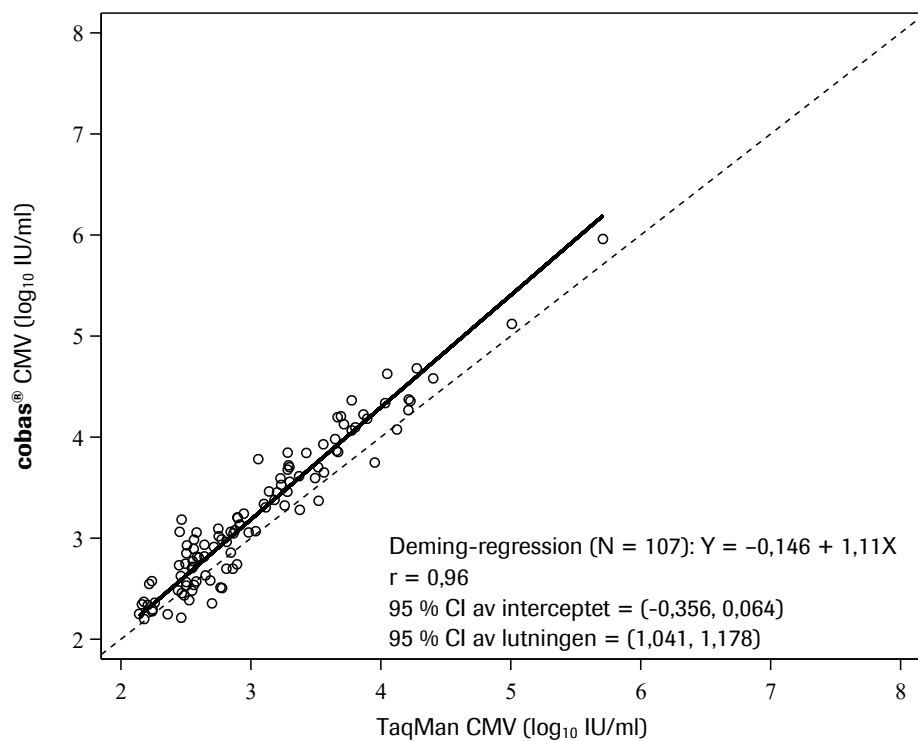


Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

CI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bild 13 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kliniska prover.

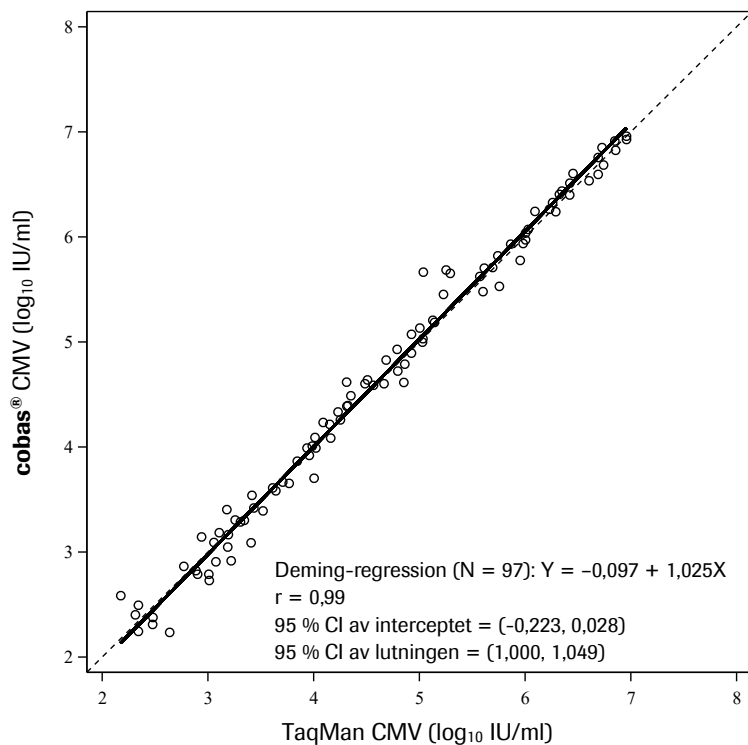
Bild 13 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska prover)



Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.
CI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bild 14 nedan visar sambandsdiagrammet över Deming-regressionen för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från spikade prover.

Bild 14 Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för virusmängder (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (spikade prover)



CI = konfidensintervall; r = korrelationskoefficient.

Bias vid utvalda virusnivåer

Tabell 52 nedan visar bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid fem utvalda nivåer av virusmängd från 2,14 log₁₀ IU/ml till 7,00 log₁₀ IU/ml med associerade icke omvandlade ekvivalenter.

Tabell 52 Bias mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV (log₁₀ IU/ml) vid fem utvalda nivåer av virusmängd i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)

Provtyp	Nivå av virusmängd (per TaqMan® CMV)	Systematisk differens mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV
Kliniska och spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,124 log ₁₀ IU/ml (4,51E+01 IU/ml)
Kliniska och spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,118 log ₁₀ IU/ml (1,56E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,112 log ₁₀ IU/ml (5,32E+02 IU/ml)
Kliniska och spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,105 log ₁₀ IU/ml (2,74E+03 IU/ml)
Kliniska och spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,075 log ₁₀ IU/ml (1,89E+06 IU/ml)
Kliniska	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	0,089 log ₁₀ IU/ml (3,12E+01 IU/ml)
Kliniska	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	0,151 log ₁₀ IU/ml (2,08E+02 IU/ml)
Kliniska	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	0,212 log ₁₀ IU/ml (1,13E+03 IU/ml)
Kliniska	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,294 log ₁₀ IU/ml (9,68E+03 IU/ml)
Kliniska	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,624 log ₁₀ IU/ml (3,21E+07 IU/ml)
Spikade	2,137 log ₁₀ IU/ml (1,37E+02 IU/ml)	-0,044 log ₁₀ IU/ml (-1,31E+01 IU/ml)
Spikade	2,699 log ₁₀ IU/ml (5,00E+02 IU/ml)	-0,030 log ₁₀ IU/ml (-3,29E+01 IU/ml)
Spikade	3,255 log ₁₀ IU/ml (1,80E+03 IU/ml)	-0,016 log ₁₀ IU/ml (-6,36E+01 IU/ml)
Spikade	4,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+04 IU/ml)	0,003 log ₁₀ IU/ml (6,93E+01 IU/ml)
Spikade	7,000 log ₁₀ IU/ml (1,00E+07 IU/ml)	0,078 log ₁₀ IU/ml (1,97E+06 IU/ml)

Medelvärde för differens för parade prover

Tabell 53 nedan visar uppskattningen av bias som det observerade medelvärdet för differensen i virusmängd för parade prover efter provtyp. Den totala systematiska biasen uppskattades till 0,107 log₁₀ IU/ml i genomsnitt genom det vanliga linjära intervallet för kombinerade kliniska och spikade prover. Tabellen visar även uppskattningen av bias stratifierat av representativa beslutsintervall.

Tabell 53 Medelvärde för differensen i virusmängd för parade prover (log₁₀ IU/ml) mellan cobas® CMV och TaqMan® CMV vid representativa beslutsintervall (IU/ml) i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Representativa beslutsintervall (IU/ml) ^a	N	Medelvärde för differens för parade prover (log ₁₀ IU/ml)	SE för medelvärde för differens för parade prover (log ₁₀ IU/ml)	95 % CI (log ₁₀ IU/ml)
Kliniska och spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Kliniska och spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Kliniska och spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Kliniska och spikade	1,0E+05 till 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Kliniska och spikade	Totalt	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Kliniska	1,37E+02 till < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Kliniska	2,0E+03 till < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Kliniska	2,0E+04 till < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Kliniska	1,0E+05 till 9,1E+06	2	0,181	0,070	(-0,705, 1,068)
Kliniska	Totalt	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
Spikade	1,37E+02 till < 2,0E+03	21	-0,037	0,043	(-0,127, 0,053)
Spikade	2,0E+03 till < 2,0E+04	22	-0,027	0,025	(-0,079, 0,025)
Spikade	2,0E+04 till < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(-0,020, 0,126)
Spikade	1,0E+05 till 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
Spikade	Totalt	97	0,017	0,016	(-0,015, 0,048)

Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast kombinerade parade kliniska och spikade prover med resultat som vardera var inom 1,37E+02 till 9,1E+06 IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i medicinskt relevanta intervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

CI = konfidensintervall; N = antal parade prover; SE = standardfel.

^a Motsvarande representativa beslutsintervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03 (IU/ml) = 2,137 till < 3,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+03 till < 2,0E+04 (IU/ml) = 3,301 till < 4,301 (log₁₀ IU/ml), 2,0E+04 till < 1,0E+05 (IU/ml) = 4,301 till < 5,000 (log₁₀ IU/ml) och ≥ 1,0E+05 (IU/ml) = ≥ 5,000 (log₁₀ IU/ml).

Tillåten total differens

Tabell 54 nedan visar procentandelen resultat inom det låga, medelhöga och höga intervallet för zonen för tillåten total differens efter provtyp.

Tabell 54 Procentandel prover inom lågt, medelhögt och högt intervall för zonen för tillåten total differens i HSCT-populationen efter provtyp

Provtyp	Intervallkategori	Intervallområde (IU/ml) ^a	Procentandel prover inom ATD-zonen
Kliniska och spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Kliniska och spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Kliniska och spikade	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Kliniska och spikade	Totalt	-	98,0 % (200/204)
Kliniska	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Kliniska	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Kliniska	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Kliniska	Totalt	-	97,2 % (104/107)
Spikade	Lågt	1,37E+02 till < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
Spikade	Medelhögt	2,0E+03 till < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
Spikade	Högt	8,0E+03 till 9,1E+06	98,4 % (63/64)
Spikade	Totalt	-	99,0 % (96/97)

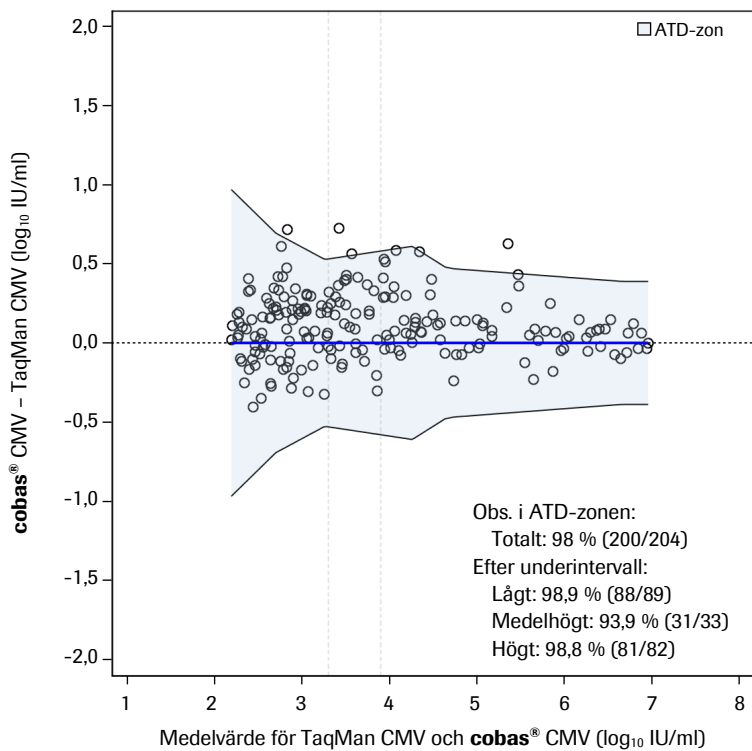
Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning. Tabellen inkluderar endast parade prover med resultat som vardera var inom 1,37E+02 till 9,1E+06 IU/ml, det vanliga linjära intervallet för båda analyserna. Parade resultat kategoriserades i intervall baserat på resultatet för TaqMan® CMV (IU/ml).

ATD = tillåten total differens.

^a Motsvarande medicinskt relevanta intervall (IU/ml) för 1,37E+02 till < 2,0E+03, 2,0E+03 till < 8,0E+03 och 8,0E+03 till 9,1E+06 i log₁₀ IU/ml är 2,137 till < 3,301, 3,301 till < 3,903 respektive 3,903 till 6,959.

Bild 15 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kombinerade kliniska och spikade prover.

Bild 15 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska och spikade prover)

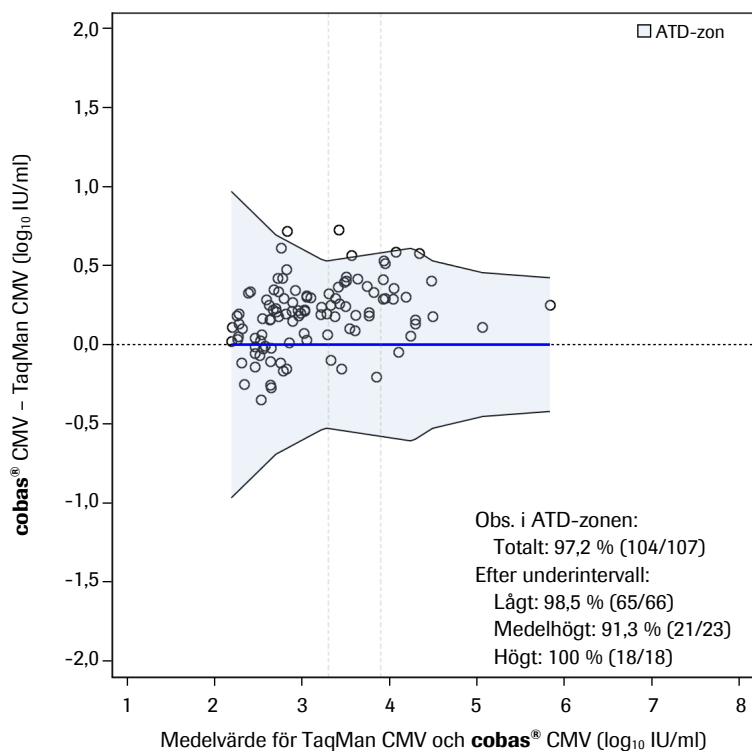


Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Bild 16 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från kliniska prover.

Bild 16 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (kliniska prover)

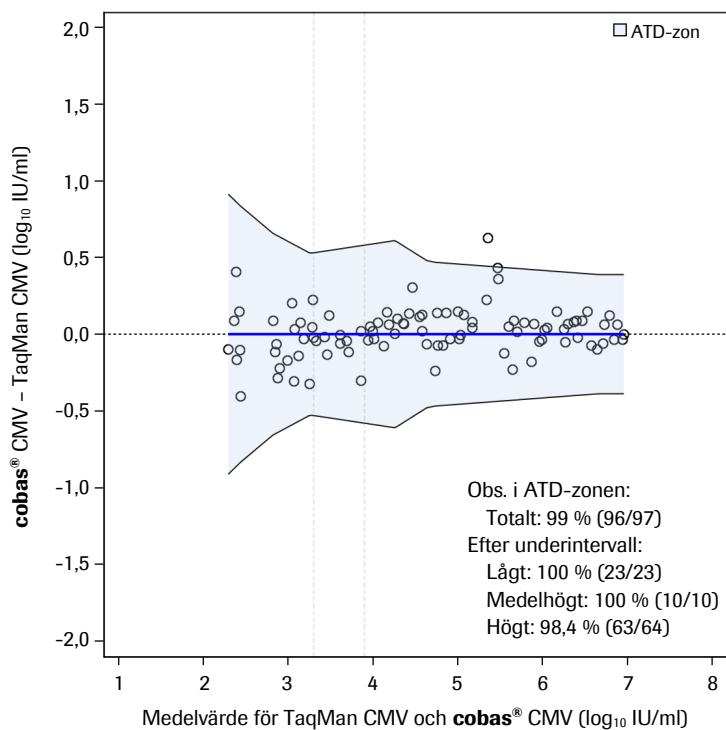


Obs! Sju prover från tre personer exkluderades från metodjämförelseanalyserna på grund av påverkande sekvens-felmatchning.

ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Bild 17 nedan visar sambandsdiagrammet över tillåten total differens för resultaten för virusmängd (\log_{10} IU/ml) med cobas® CMV och TaqMan® CMV från spikade prover.

Bild 17 Sambandsdiagram över tillåten total differens (ATD) för virusmängdsdifferens (\log_{10} IU/ml) i HSCT-populationen (spikade prover)



ATD = tillåten total differens; Obs. = observationer.

Överensstämmelse med negativa prover

Trettio CMV IgG-negativa prover från HSCT-patienter testades i varje analys och resultaten visas i Tabell 55 nedan.

Tabell 55 Resultat för CMV IgG-negativa prover testade med **cobas®** CMV och TaqMan® CMV

cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV < 1,37E+02 IU/ml	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 IU/ml	Totalt
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 IU/ml	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 IU/ml	0	0	0	0
Totalt	30	0	0	30

Obs! Den nedre kvantifieringsgränsen är 34,5 IU/ml för **cobas®** CMV och 1,37E+02 IU/ml för TaqMan® CMV.

IgG = immunoglobulin G.

Slutsats

cobas® CMV kvantifierar nivån på CMV DNA i EDTA-plasma med bra överensstämmelse med det FDA-godkända TaqMan® CMV. Resultaten av de här studierna visar den kliniska överensstämmelsen för **cobas®** CMV med TaqMan® CMV vid användning för kontroll av behandling av patienter som mottagit fasta organ via transplantation och som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper





















































Provtyp	EDTA-plasma
Minsta mängd prov som krävs	500 µl*
Provbearbetningsvolym	350 µl
Analytisk sensitivitet	34,5 IU/ml
Linjärt intervall	34,5 IU/ml till 1E+07 IU/ml
Specificitet	100 %
Detekterade genotyper	CMV-glykoprotein B genotyp 1–4
Detekterade läkemedelsresistenta CMV-prover	CMV-prover resistenta mot Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir och Foscarnet

* En dödvolum på 0,150 ml har identifierats för **cobas® omni**-sekundärrör. Andra rör som är kompatibla med systemen **cobas® 5800/6800/8800** (se användarassistansen) kan ha olika dödvolum och kräva större eller mindre minimivolum.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 56 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

 Age/DOB Ålder eller födelsedatum	 Produkt ej avsedd för patientnära testning	 QS IU/PCR QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
 SW Stödprogramvara	 Produkt ej avsedd för självtestning	 SN Serienummer
 Assigned Range [copies/mL] Tilldelat intervall (kopior/ml)	 Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)	 Site Plats
 Assigned Range [IU/mL] Tilldelat intervall (IU/ml)	 Får ej återanvändas	 Procedure Standard Standardprocedur
 EC REP Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen	 Kvinna	 STERILE EO Steriliserad med etylenoxid
 BARCODE Streckodsdatablad	 Endast för IVD-prestandautvärdering	 Förvaras mörkt
 LOT Partikod	 GTIN GTIN-nummer	 Temperaturgräns
 Biologisk risk	 Importör	 TDF Testdefinitionsfil
 REF Katalognummer	 IVD Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 Denna sida upp
 CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 LLR Lägre gräns för tilldelat intervall	 Procedure UltraSensitive Ultrasensitiv procedur
 Collect Date Provtagningsdatum	 Man	 UDI Unikt enhets-ID
 Se bruksanvisningen	 Tillverkare	 ULR Övre gräns för tilldelat intervall
 Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser	 CONTROL - Negativ kontroll	 Urine Fill Line Urinfillnadsnivå
 CONTENT Utrustningen innehåller	 NON STERILE Icke-steril	 Rx Only För USA: Varning: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
 CONTROL Kontroll	 Patientens namn	 Utgångsdatum
 Tillverkningsdatum	 Patientnummer	
 Produkt för patientnära testning	 Öppna här	
 Produkt för självtestning	 CONTROL + Positiv kontroll	
	 QS copies / PCR QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.	

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du en representant från Roche via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare och importör

Tabell 57 Tillverkare och importör

Tillverkad i USA



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

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

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.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 5.0 12/2024	<p>Information om systemprogramversion 2.0 för systemen cobas® 6800/8800 har lagts till.</p> <p>NIBSC-kod: 09/162 för WHO:s internationella standard har lagts till.</p> <p>P/N för förbrukningsmaterial har tagits bort, hänvisning till mer information om förbrukningsmaterial i användarassistansen till systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800.</p> <p>Symbolen för Rx Only har tagits bort från första sidan.</p> <p>Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats.</p> <p>En symbol IVD har lagts till.</p> <p>Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.</p>

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.