

Aptima® CMV Quant Assay

Instrucțiuni de utilizare
Pentru diagnosticare *in vitro*
Exclusiv pentru export din SUA

Informații generale	2
Domeniul de utilizare	2
Rezumatul și explicația testului	2
Principiile procedurii	2
Rezumatul siguranței și performanțelor	3
Avertismente și precauții	3
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor	7
Prelevarea și depozitarea eșantioanelor	8
Probe pe sistemul Panther	10
Transportul eșantioanelor	10
Sistemul Panther	11
Reactivi și materiale furnizate	11
Materiale necesare, dar disponibile separat	13
Materiale opționale	14
Procedura de testare cu sistemul Panther	14
Note procedurale	21
Controlul calității	22
Calibrarea testului	22
Substanțe de control negative și pozitive	22
Calibrator intern/Substanță de control internă	22
Interpretarea rezultatelor	23
Limitări	25
Performanțe analitice	26
Limita de detecție utilizând primul Standard internațional al OMS	26
Limita de detecție a genotipurilor CMV și a variantelor mutante rezistente la medicamente	27
Intervalul liniar	29
Liniaritatea la nivelul genotipurilor de CMV	31
Limita inferioară de cuantificare utilizând primul Standard internațional al OMS	33
Determinarea limitei inferioare de cuantificare la nivelul genotipurilor de CMV și al variantelor mutante rezistente la medicamente	35
Trasabilitate la primul Standard internațional al OMS	38
Precizie	40
Substanțe cu potențial de interferență	41
Specificitate	42
Specificitatea analitică	43
Diluarea probei de plasmă utilizând controlul negativ Aptima CMV (1:3)	44
Confirmarea LoD și LLoQ utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV diluat în substanța de control negativă Aptima CMV	45
Transferul	45
Corelația metodelor	46
Reproductibilitate	48
Performanța clinică	50
Concordanța clinică	50
Compararea metodelor	56
Diferență medie a probelor asociate	61
Abatere la anumite niveluri ale încărcăturii virale	62
Diferență totală admisibilă (ATD)	63
Bibliografie	68
Date de contact și istoricul reviziilor	69

Informații generale

Domeniul de utilizare

Testul Aptima® CMV Quant este un test in vitro de amplificare a acidului nucleic pentru cuantificarea ADN-ului citomegalovirusului uman în plasma EDTA umană și în sânge integral pe sistemul complet automat Panther®.

Testul Aptima CMV Quant este destinat utilizării la diagnosticarea și la gestionarea pacienților cu transplant de organe solide și cu transplant de celule stem hematopoietice.

Testul Aptima CMV Quant nu este destinat utilizării ca test de screening pentru detectarea prezenței CMV în sânge sau în produsele sanguine.

Rezumatul și explicația testului

CMV uman este un virus răspândit ADN dublu catenar liniar, de 240 kb, care aparține familiei herpesvirusurilor. În funcție de populația studiată și de regiunea geografică, seroprevalența CMV variază între 45 și 100% la nivel mondial.^{1,2} La gazdele imunocompetente, infecția cu CMV este în general asimptomatică și autolimitată. Cu toate acestea, la persoanele imunocompromise, cum ar fi beneficiarii de transplant și persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane, CMV este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

Similar altor virusuri herpetice, după infecția primară, CMV stabilește o infecție latentă pe tot parcursul vieții, care se poate reactiva sporadic. La beneficiarii de transplant, transferul de CMV latent în grefă sau reactivarea unei infecții latente cu CMV la gazdă poate duce la o replicare virală larg răspândită și la diseminarea la mai multe organe, ceea ce, adeseori, poate pune în pericol viața.³

Testul cantitativ de amplificare a acidului nucleic este metoda preferată pentru monitorizarea infecției cu CMV și a bolii la beneficiarii de transplant, deoarece este rapid și sensibil.⁴ Orientările recente recomandă monitorizarea cel puțin săptămânală a încărcăturii virale CMV, pentru a sprijini deciziile de inițiere a terapiei anti-CMV și pentru a monitoriza răspunsul la terapie.^{5,6,7,8} În general, valorile mai ridicate ale încărcăturii virale sunt corelate cu un risc crescut de boală CMV.^{4,9} Astfel, cuantificarea ADN-ului CMV împreună cu prezentarea clinică și alți markeri de laborator este esențială în gestionarea pacienților cu infecție cu CMV.

Principiile procedurii

Testul Aptima CMV Quant este o testare de amplificare a acidului nucleic in vitro, care utilizează tehnologia de amplificare mediată de transcripție în timp real (TMA) pe sistemul Panther® pentru a cuantifica ADN-ul CMV, genotipurile 1, 2, 3 și 4. Designul primerului vizează gena UL56 extrem de conservată, pentru a asigura cuantificarea precisă a ADN-ului CMV. Testul este standardizat pe baza primului Standard internațional al OMS pentru citomegalovirus uman (cod NIBSC: 09/162).²¹

Testul Aptima CMV Quant implică trei etape principale, care au loc într-un singur tub pe sistemul Panther: captarea țintei, amplificarea țintei prin TMA și detectarea produselor de amplificare (amplicon) de către sondele marcate fluorescent (sonde).

În timpul captării țintei, ADN-ul viral este izolat din eșantioane. Eșantionul este tratat cu un detergent pentru a solubiliza envelopele virale, pentru a denatura proteinele și pentru a elibera ADN-ul genomic viral. Oligonucleotidele de captare se hibridizează în zonele extrem de conservate ale ADN-ului CMV, dacă sunt prezente, din eșantionul de testare. Ținta hibridizată este, apoi, captată în microparticule magnetice care sunt separate de eșantion într-un câmp magnetic. Pașii de spălare îndepărtează componentele străine din eprubeta de reacție.

* Inclusiv variante ale sistemului Panther.

Amplificarea țintei se produce prin intermediul TMA, care este o metodă de amplificare a acidului nucleic mediată prin transcripție, care utilizează două enzime, transcriptaza inversă a virusului leucemiei murine Moloney (MMLV) și polimeraza T7 ARN. Transcriptaza inversă este utilizată pentru a genera o copie ADN (care conține o secvență promotor pentru polimeraza T7 ARN) a secvenței țintă. ARN-polimeraza T7 produce copii multiple ale ampliconului ARN din șablonul copiei ADN.

Detectarea se realizează utilizând sonde de acid nucleic monocatenar, care sunt prezente în timpul amplificării țintei și care hibridizează în mod specific cu ampliconul, în timp real. Fiecare sondă are un fluorofor și o substanță extincătoare de fluorescență. Dacă sonda nu este hibridizată cu ampliconul, substanța extincătoare de fluorescență se află în imediata apropiere a fluoroforului și suprimă fluorescența. Atunci când sonda se leagă de amplicon, substanța extincătoare de fluorescență este mutată mai departe de fluorofor, care va emite un semnal pe o anumită lungime de undă când este excitată de o sursă de lumină. Pe măsură ce mai multe sonde hibridizează cu ampliconul, se generează un semnal fluorescent mai mare. Timpul necesar ca semnalul fluorescent să atingă un prag specificat este proporțional cu concentrația inițială de CMV. Fiecare reacție are un calibrator intern/control intern (IC), care controlează variațiile în procesarea, amplificarea și detectarea eșantioanelor. Concentrația unei probe este determinată de software-ul sistemului Panther utilizând semnalele CMV și CI pentru fiecare reacție și comparându-le cu informațiile de calibrare.

Rezultatele testului sunt convertite din copii/ml în UI/ml, utilizând o ecuație a factorului de conversie încorporată în software-ul Panther. Aceeași ecuație a factorului de conversie este utilizată atât pentru sângele integral, cât și pentru eșantioanele de plasmă. Un factor de diluție de 4 se aplică rezultatelor încărcăturii virale CMV pentru eșantioanele de sânge integral, atunci când factorul de conversie pentru sânge integral este selectat pe sistemul Panther.

Rezumatul siguranței și performanțelor

Rezumatul siguranței și performanțelor (SSP) este disponibil în baza de date europeană privind dispozitivele medicale (Eudamed), unde este asociat cu identificatorul de dispozitiv (UDI-DI de bază). Pentru a localiza SSP pentru testul Aptima CMV Quant, consultați codul BUDI (Basic Unique Device Identifier – Identificator unic de bază al dispozitivului): **54200455DIAGAPTCMVAP**.

Avertismente și precauții

- A. Pentru diagnosticare *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru a reduce riscul rezultatelor nevalide, citiți cu atenție întregul prospect și *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* corespunzător, înainte de efectuarea acestui test.

În legătură cu laboratorul

- D. ATENȚIE: Controalele pentru acest test conțin plasmă umană. Plasma este negativă pentru antigenul superficial al hepatitei B (HBsAg), anticorpilor pentru HCV, anticorpilor pentru HIV-1 și HIV-2, și antigenul HIV, atunci când este testată prin procedurile autorizate de Food and Drug Administration din SUA. În plus, plasma nu este reactivă pentru ADN-ul CMV, ADN-ul HBV, ARN-ul HCV și ARN-ul HIV-1 atunci când este testată cu testări de acid nucleic licențiate utilizând probe comasate. Toate materialele provenite din sânge uman trebuie considerate potențial infecțioase și trebuie tratate cu respectarea precauțiilor universale.^{10,11,12}
- E. Numai personalul instruit corespunzător în utilizarea testului Aptima CMV Quant și în manipularea materialelor potențial infecțioase trebuie să efectueze această procedură. Dacă se produce o scurgere, dezinfectați imediat în conformitate cu procedurile adecvate ale unității.

- F. Utilizați numai articolele de laborator de unică folosință furnizate sau specificate.
- G. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu pipetați cu ajutorul gurii. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați eșantioane și reactivi din set. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat eșantioane și reactivi din kit.
- H. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M).
- I. Eliminați toate materialele care au intrat în contact cu eșantioanele și cu reactivii în conformitate cu reglementările regionale.^{10,11,12,13} Curățați temeinic și dezinfecțați toate suprafețele de lucru.
- J. Controalele conțin azidă de sodiu cu rol de conservant. Nu utilizați tuburi metalice pentru transferul reactivilor. Dacă soluțiile care conțin compuși ai azidei de sodiu sunt eliminate într-un sistem de canalizare, acestea trebuie diluate și clătite cu cantități generoase de apă de la robinet. Aceste precauții sunt recomandate pentru a evita acumularea de depuneri în tuburile metalice în care s-ar putea dezvolta condiții explozive.
- K. Bunele practici standard pentru laboratoarele moleculare includ monitorizarea mediului înconjurător. Pentru a monitoriza mediul unui laborator, se recomandă următoarea procedură:
1. Luați un bețișor cu vată și asociați-l cu tubul pentru părți alicote din eșantion (SAT) Aptima.
 2. Etichetați fiecare SAT în mod corespunzător.
 3. Umpleți fiecare SAT cu 1 ml de diluant pentru eșantioane Aptima.
 4. Pentru a recolta probele superficiale, umeziți ușor un bețișor cu vată în apă deionizată fără nuclează.
 5. Tamponați suprafața de interes folosind o mișcare verticală, de sus în jos. Rotiți bețișorul cu vată cu aproximativ o jumătate de tură, în timp ce tamponați locul.
 6. Amplasați imediat în tub proba prelevată pe bețișorul cu vată și rotiți încet bețișorul cu vată în diluant pentru a extrage potențialele materiale tamponate. Apăsăți bețișorul cu vată pe partea laterală a tubului de transport pentru a extrage cât mai mult lichid posibil. Aruncați bețișorul cu vată și acoperiți tubul cu un capac.
 7. Repetați pașii pentru restul probelor prelevate pe bețișoare cu vată.
 8. Testați bețișorul cu vată cu testul molecular.

În legătură cu eșantioanele

- L. Eșantioanele pot fi infecțioase. Aplicați precauțiile universale^{10,11,12} la efectuarea acestui test. Metodele adecvate de manipulare și eliminare vor fi stabilite în conformitate cu reglementările locale.¹¹ Numai personalul instruit corespunzător în utilizarea testului Aptima CMV Quant și instruit în manipularea materialelor infecțioase trebuie să efectueze această procedură.
- M. Mențineți condiții de păstrare adecvate în timpul expedierii eșantionului pentru a asigura integritatea acestuia. Stabilitatea eșantionului în timpul expedierii în alte condiții decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- N. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul pașilor de manipulare a eșantioanelor. Aveți grijă în special să evitați contaminarea prin răspândirea aerosolilor, la slăbirea sau scoaterea capacelor eșantioanelor. Eșantioanele pot conține niveluri extrem de ridicate de organisme. Asigurați-vă că recipientele cu eșantioane nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor deschise. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul.

În legătură cu testul

O. În cazul unui rezultat invalid cauzat de o eroare ML2, nu retestați eșantionul de plasmă în stare pură. Consultați *Procedura de testare cu sistemul Panther*, etapa E.5, din acest prospect pentru instrucțiuni de diluare a eșantionului de plasmă.

Notă: Pentru eroarea ML2, consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/ Panther Fusion pentru instrucțiuni de curățare a stației de spălare magnetice*.

P. Nu utilizați kitul de reactivi, calibratorul sau controalele după data expirării.

Q. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi ai testului din truse cu numere diferite ale lotului principal. Lichidele pentru test pot proveni din numere de lot diferite. Controalele și calibratorul pot proveni loturi cu numere diferite.

R. Evitați contaminarea microbiană și cu nucleaze a reactivilor.

S. Acoperiți și depozitați toți reactivii testului la temperaturile specificate. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi ai testului depozitați necorespunzător. Pentru mai multe informații, consultați *Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor și Procedura de testare cu sistemul Panther*.




T. Nu combinați reactivi sau lichide ale testului fără instrucțiuni specifice. Nu umpleți până la refuz cu reactivi sau lichide. Sistemul Panther verifică nivelurile reactivilor.

U. Evitați contactul TER cu pielea, ochii și membranele mucoase. Spălați cu apă, în cazul în care se produce contactul cu acest reactiv. Dacă au loc scurgeri ale acestui reactiv, diluați cu apă și urmați procedurile corespunzătoare ale unității.

V. Unii reactivi din acest kit sunt etichetați cu simbolurile de risc și siguranță.

Notă: Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Fișelor cu date de securitate (FDS) la nivelul UE. Pentru informații privind comunicarea pericolelor specifice regiunii dvs., consultați FDS specifică regiunii, în Biblioteca de fișe cu date de securitate, la adresa www.hologicsds.com. Pentru informații suplimentare referitoare la simboluri, consultați legenda simbolurilor la <http://www.hologic.com/package-inserts>

Informații pericole UE	
—	<p>Reactiv de amplificare Clorură de magneziu 65 - 70%</p> <p>—</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați eliberarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>
—	<p>Reactiv enzimatic Triton X-100 1 - 5% HEPES 1-5 %</p> <p>—</p> <p>H402 – Nociv pentru viața acvatică. P273 – Evitați eliberarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>

<p>Soluție de reconstituire pentru enzimă Glicerol 20-25 % Triton x-100 5-10 % HEPES 1-5 %</p> <p>— —</p> <p>H402 – Nociv pentru viața acvatică. P273 – Evitați eliberarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>
<p>Reactiv promotor Clorură de magneziu 55 - 60%</p> <p>— —</p> <p>H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați eliberarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>
<p>Reactiv de captură a analitului HEPES 15-20% Sare lauril sulfat de litiu 5-10% Acid succinic 1-5% Hidroxid de litiu, monohidrat 1-5%</p> <p>— —</p> <p>H402 – Nociv pentru viața acvatică. P273 - Evitați dispersarea în mediu P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>
<p> Target Enhancer Reagent (Reactiv de îmbogățire a țintei) Hidroxid de litiu, monohidrat 5-10%</p> <p>PERICOL</p> <p>H302 – Nociv în caz de înghițire H314 – Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor P264 – Spălați-vă fața, mâinile și orice suprafață de piele expusă bine după utilizare P270 – Nu mâncați, nu beți și nu fumați în timpul utilizării produsului. P301 + P312 - ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau la un medic dacă nu vă simțiți bine. P330 – Clătiți gura. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată. P260 – Nu inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-ul. P280 – Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. P301 + P330 + P331 – ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: clătiți gura. NU provocați vomă. P303 + P361 + P353 - ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau cu părul): Scoateți imediat toate hainele contaminate. Clătiți pielea cu apă [sau faceți duș]. P304 + P340 - ÎN CAZ DE INHALARE: transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație. P305 + P351 + P338 - ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. P310 – Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/un medic. P321 - Tratament specific (a se vedea instrucțiunile suplimentare de prim ajutor de pe etichetă). P363 – Spălați îmbrăcăminte contaminată înainte de reutilizare. P405 – A se depozita sub cheie.</p> <p></p>
<p> CMV Kit Controls Human Serum/Human Plasma 95-100% Azidă de sodiu < 1%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o unitate de eliminare a deșeurilor autorizată P273 - Evitați dispersarea în mediu</p>
<p>Set calibratori Sare lauril sulfat de litiu 0-10% Acid succinic 0-10%</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H402 - Nociv pentru mediul acvatic P273 - Evitați dispersarea în mediu P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație de eliminare a deșeurilor autorizată.</p>

Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor

- A. Tabelul următor prezintă condițiile de depozitare și stabilitatea pentru reactivi, substanțe de control și calibrator.

Reactiv	Depozitare în stare nedeschisă	Kit deschis (reconstituit)	
		Depozitare	Stabilitate
Reactiv de amplificare qCMV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire a amplificării qCMV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv enzimatic qCMV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire enzimatică qCMV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv al probei qCMV	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire a probei qCMV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
Reactiv de captare a țintei qCMV	Între 2 °C și 8 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ^a
qCMV PCAL (calibrator pozitiv)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qCMV NC CONTROL – (substanță de control negativă)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qCMV LPC CONTROL + (substanță de control slab pozitivă)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
qCMV HPC CONTROL + (substanță de control puternic pozitivă)	Între -15 °C și -35 °C	Între 15 °C și 30 °C	Flacon de unică folosință A se utiliza în decurs de 24 de ore
Reactiv de amplificare a țintei qCMV	Între 15 °C și 30 °C	Între 15 °C și 30 °C	30 de zile ^a

^a La scoaterea reactivilor din sistemul Panther, aceștia trebuie readuși imediat la temperaturile corespunzătoare de depozitare.

- B. Eliminați orice reactivi reconstituiți, reactivul de captare a țintei (TCR) și reactivul de amplificare a țintei (TER) nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- C. Reactivii depozitați pe sistemul Panther au o stabilitate de 96 de ore în cadrul sistemului. Reactivii pot fi încărcăți în sistemul Panther de până la 8 ori. Sistemul Panther înregistrează fiecare încărcare a reactivilor.
- D. După decongelarea calibratorului, soluția trebuie să fie limpede, adică să nu fie tulbure și să nu prezinte precipitate. Asigurați-vă că precipitatele sunt dizolvate. Nu utilizați calibratorul în prezența gelificării, precipitatului sau aspectului tulbure.
- E. Reactivul probei liofilizat și reactivul probei reconstituit sunt fotosensibili. Protejați acești reactivi împotriva luminii în timpul păstrării și al pregătirii pentru utilizare.
- F. Reactivul de amplificare a țintei qCMV trebuie să fie la o temperatură cuprinsă între 15 și 30 °C înainte de utilizare.

Prelevarea și depozitarea eșantioanelor

Notă: Manipulați toate eșantioanele ca și cum ar conține agenți potențial infecțioși. Utilizați precauțiile universale.

Notă: Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a probei. De exemplu, eliminați materialul utilizat fără a-l trece pe deasupra tuburilor deschise.

Notă: Pentru depozitarea probelor se recomandă doar tuburi secundare din plastic.

Eșantioanele de sânge integral prelevate în următoarele tuburi de sticlă sau plastic pot fi utilizate pentru prepararea plasmei:

- Tuburi care conțin anticoagulanți EDTA
- Tuburi pentru prepararea plasmei (PPT-uri)

A. Prelevarea eșantioanelor

1. Plasmă: Sângele integral poate fi păstrat la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în termen de 24 de ore de la recoltarea probei. Separați plasma de eritrocite în conformitate cu instrucțiunile producătorului pentru tubul utilizat. Plasma poate fi testată pe sistemul Panther într-un tub primar sau transferată într-un tub secundar, cum ar fi tubul pentru părți alicote din eșantion Aptima (SAT). Pentru a obține volumul probei de 500 μl, volumul minim de plasmă pentru tuburile de colectare primară este de până la 1.200 μl. Pentru tuburile secundare, volumul minim este de 700 μl pentru a obține volumul probei de 500 μl. Tabelul următor identifică cerințele de volum mort pentru fiecare tip de tub primar și secundar.

Tub (dimensiune și tip)	Volum mort pe Panther
Tub pentru părți alicote din probă (SAT) Aptima	0,2 ml
12 x 75 mm	0,5 ml
13 x 100 mm	0,5 ml
13 x 100 mm cu gel	0,3 ml
16 x 100 mm cu gel	0,7 ml

Dacă nu este testată imediat, plasma poate fi depozitată în conformitate cu specificațiile de mai jos. Dacă este transferată într-un tub secundar, plasma poate fi congelată la -20 °C sau -70 °C. Nu depășiți 3 cicluri de congelare-decongelare. Nu congelați probele de plasmă în tuburi de colectare primară EDTA.

2. Înainte de a fi testat pe sistemul Panther, sângele integral trebuie procesat cu ajutorul tuburilor preumplute cu diluant pentru sânge integral. Nu depășiți 3 cicluri de congelare-decongelare pentru probele de sânge integral neprocesate.

B. Condiții de păstrare a eșantioanelor

1. Eșantioane de plasmă în EDTA

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la prelevarea eșantionului. Ulterior, plasma poate fi depozitată în una dintre următoarele condiții:

- În tubul de recoltare primar sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 30 °C timp de până la 24 de ore,

- În tubul de recoltare primar sau în tubul secundar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C pentru până la 5 zile, sau
- În tubul secundar la -20 °C până la -70 °C timp de până la 60 de zile.

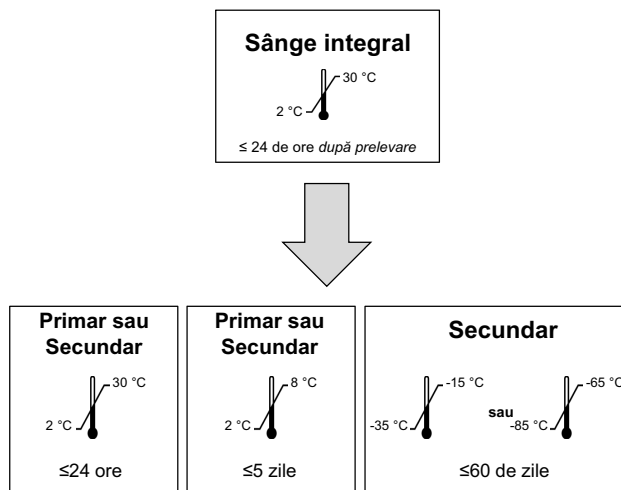


Figura 1. Condiții de depozitare pentru tuburile cu EDTA

2. Eșantioane PPT

Sângele integral poate fi păstrat între 2 °C și 30 °C și trebuie centrifugat în decurs de 24 de ore de la prelevarea eșantionului. Ulterior, plasma poate fi depozitată în una dintre următoarele condiții:

- În PPT la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 30 °C timp de până la 24 de ore,
- În PPT la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C timp de până la 5 zile sau
- În PPT la o temperatură cuprinsă între -20 °C până la -70 °C timp de până la 60 zile.

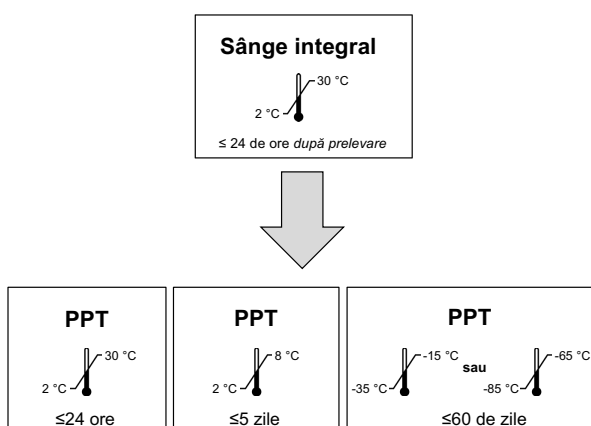


Figura 2. Condiții de depozitare pentru PPT

3. Diluarea eșantioanelor de plasmă

Un eșantion de plasmă poate fi diluat în SAT sau în tubul secundar pentru testare pe sistemul Panther. Consultați *Procedura de testare cu sistemul Panther*, etapa E.5 de mai jos pentru mai multe informații.

Notă: Dacă un eșantion este diluat, acesta trebuie testat imediat după diluare. Nu congelați un eșantion diluat.

4. Eșantioane de sânge integral

Sângele integral poate fi păstrat la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C până la 36 de ore după recoltarea eșantionului. Sângele integral recoltat poate fi păstrat în una dintre următoarele condiții:

- În tubul de recoltare primar la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C timp de până la 5 zile sau
- În tubul de recoltare primar la o temperatură cuprinsă între -20 °C și -70 °C timp de până la 60 zile.

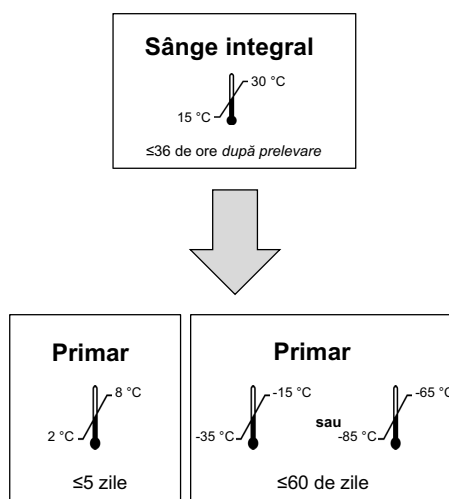


Figura 3. Condiții de depozitare a eșantioanelor de sânge integral

Probe pe sistemul Panther

Probele de plasmă și de sânge integral procesat pot fi lăsate pe sistemul Panther, fără capac, timp de până la 8 ore. Probele pot fi scoase din sistemul Panther și testate, atât timp cât timpul total pe sistem nu depășește 8 ore înainte de pipetarea probei prin intermediul sistemului Panther.

Transportul eșantioanelor

Mențineți condițiile de păstrare a probelor descrise în *Prelevarea și depozitarea eșantioanelor*.

Notă: Eșantioanele trebuie expediate în conformitate cu reglementările naționale, internaționale și regionale aplicabile privind transporturile.

Sistemul Panther

Reactivii pentru testul Aptima CMV Quant sunt enumerați mai jos pentru sistemul Panther. De asemenea, sunt enumerate și simbolurile de identificare a reactivilor, în dreptul numelui reactivului.

Reactivi și materiale furnizate

Kit de teste Aptima CMV Quant, 100 de teste (Nr. cat. PRD-05074)

(1 cutie de test, 1 cutie de reactiv de amplificare a țintei, 1 kit calibrator și 1 kit de substanțe de control)

Cutie teste Aptima CMV Quant

(păstrați între 2 °C – 8 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
A	Reactiv de amplificare qCMV <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
E	Reactiv enzimatic qCMV <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES.</i>	1 flacon
PRO	Reactiv al probei qCMV <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
AR	Soluție de reconstituire a amplificării qCMV <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Soluție de reconstituire enzimatică qCMV <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Soluție de reconstituire a probei qCMV <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	Reactiv de captare a țintei qCMV <i>Acizi nucleici într-o soluție salină tamponată conținând faza solidă, acizi nucleici neinfecțioși și calibrator intern.</i>	1 x 72,0 ml
	Coliere de reconstituire	3
	Fișă cu codurile de bare ale lotului principal	1 pagină

Cutie de reactiv de amplificare a țintei Aptima CMV Quant

(depozitați între 15 °C și 30 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
TER	Reactiv de amplificare a țintei qCMV <i>O soluție concentrată de soluție de hidroxid de litiu.</i>	1 x 46,0 ml

Kit de calibratoare Aptima CMV Quant (Nr. cat. PRD-05075)
(păstrați între -15 °C și -35 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
PCAL	Calibrator pozitiv qCMV <i>ADN plasmidă în soluție tamponată.</i>	5 x 2,5 ml
	Etichetă cu coduri de bare pentru calibrator	—

Kit de substanțe de control Aptima CMV Quant (Nr. cat. PRD-05076)
(păstrați între -15 °C și -35 °C după primire)

Simbol	Componentă	Cantitate
NC	Substanță de control negativă qCMV <i>Plasmă umană defibrinată negativă CMV conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
LPC	Control slab pozitiv qCMV <i>CMV inactivată în plasmă umană defibrinată conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
HPC	Control puternic pozitiv qCMV <i>CMV inactivată în plasmă umană defibrinată conținând gentamicină și 0,2% azidă de sodiu cu rol de conservanți.</i>	5 x 0,8 ml
	Etichetă cu coduri de bare pentru substanță de control	—

Materiale necesare, dar disponibile separat

Notă: Materialele disponibile de la Hologic au numerele de catalog notate, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

Material	Nr. cat.
Sistem Panther®	303095
Sistem Panther Fusion®	PRD-04172
Sistem Panther, Lichid continuu și reziduuri (Panther Plus)	PRD-06067
Kit de procesare Panther pentru teste în timp real (numai pentru teste în timp real)	PRD-03455 (5000 de teste)
<i>Kit de lichide pentru testul Aptima® (cunoscut și drept Kit de lichide universale) conține soluție de spălare Aptima, soluție tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima</i>	303014 (1000 de teste)
<i>Unități multitub (MTU-uri)</i>	104772-02
<i>Kit de pungă pentru reziduuri Panther</i>	902731
<i>Capac pentru coș de reziduuri Panther</i>	504405
Sau kit de procesare pentru sistem Panther <i>(la rularea testelor TMA care nu sunt în timp real în paralel cu testele TMA în timp real)</i> <i>conține MTU, pungă de reziduuri, capace pentru coșuri de reziduuri, auto detect și lichide pentru test</i>	303096 (5000 de teste)
Tuburi cu diluant pentru sânge integral (numai pentru procesarea eșantioanelor de sânge integral)	PRD-06783 (100 tuburi preumplute per pungă)
Vârfuri, 1000 µl, cu filtru, conductive, detectoare de lichid și de unică folosință	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
<i>Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate regiunile. Pentru informații specifice regiunii, contactați reprezentantul.</i>	
Înălbitor, soluție hipoclorit de sodiu între 5 % și 8,25 % (între 0,7 M și 1,16 M)	—
Mănuși de unică folosință, fără pudră	—
Capace nepenetrabile de schimb	103036A
Capace solide Hologic de înlocuire (capac de tub de unică folosință pentru procesarea sângelui integral)	PRD-06720
Capace de schimb pentru reactivi	
<i>Reactiv de amplificare, enzimatic și al probei</i>	
<i>flacoane pentru reconstituire</i>	CL0041 (100 de capace)
<i>Flacon TCR</i>	CL0040 (100 capace)
<i>Flacon TER</i>	903302 (100 capace)
Huse căptușite cu plastic pentru masa de lucru din laborator	—
Șervețele fără fibre	—
Pipetor	—
Vârfuri	—
Opțiuni de tuburi de prelevare primare (EDTA și PPT):	—
<i>13 mm x 100 mm</i>	
<i>13 mm x 75 mm</i>	
<i>16 mm x 100 mm</i>	
Centrifugă	—
Mixer cu turbionare	—

Materiale opționale

Material	Nr. cat.
Opțiuni pentru tuburi secundare:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Tuburi pentru părți alicote din eșantion Aptima (SAT) (pachet de 100 de bucăți)	FAB-18184
Capac pentru tub de transport (pachet de 100 de bucăți) capac pentru SAT	504415
Diluant pentru eșantioane Aptima	PRD-03003
Kit diluant pentru eșantioane Aptima conține Diluant pentru eșantioane Aptima, 100 SAT și 100 de capace	PRD-03478
Pipete de transfer	—
Betizoare cu vârf de vată	—
Agitator oscilant pentru tuburi	—

Procedura de testare cu sistemul Panther

Notă: Consultați Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion corespunzător pentru informații de procedură suplimentare.

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi preparați reactivii. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu 2,5% până la 3,5% (0,35 M – 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin 1 minut, iar apoi clătiți cu apă deionizată (DI). Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața mesei de lucru din laborator cu huse curate, absorbante, căptușite cu plastic.
2. Curățați o suprafață de lucru separată, unde vor fi preparate probele. Utilizați procedura descrisă mai sus (Pasul A.1).
3. Curățați toate pipetoarele. Utilizați procedura de curățare descrisă mai sus (Pasul A.1).

B. Prepararea calibratorului și a substanțelor de control

Lăsați calibratorul și controlul să ajungă la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C înainte de procesare, după cum urmează:

1. Scoateți calibratorul și substanțele de control din locul de depozitare (între -15 °C și -35 °C) și amplasați-le la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. Pe tot parcursul procesului de decongelare, răsturnați ușor fiecare tub pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

Opțiune. Tuburile pentru calibrator și substanțele de control pot fi plasate pe un agitator oscilant pentru tuburi, pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

Notă: Evitați crearea de spumă excesivă la răsturnarea calibratorului și a substanțelor de control. Spuma compromite funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

2. După ce conținutul tubului s-a decongelat, uscați exteriorul tubului cu un șervețel de unică folosință, curat și uscat.
3. Pentru a preveni contaminarea, nu deschideți tuburile în acest moment.

C. Reconstituirea/pregătirea reactivului dintr-un kit nou

Notă: Reconstituirea reactivilor trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități pe sistemul Panther.

1. Pentru pregătirea reactivului de capturare a analitului (TCR), efectuați următoarele acțiuni:
 - a. Scoateți TCR din locul de depozitare (2 °C – 8 °C). Verificați numărul de lot de pe flaconul cu TCR, pentru a vă asigura că acesta se potrivește cu numărul de lot de pe fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
 - b. Agitați imediat flaconul cu TCR de 10 ori, viguros. Lăsați flaconul cu TCR să se încălzească timp de minimum 45 de minute, pentru a rămâne la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. În această perioadă, rotiți și răsturnați flaconul cu TCR timp de cel puțin 10 minute.

Opțiune. Flaconul TCR poate fi pregătit pe un agitator oscilant pentru tuburi, urmând instrucțiunile de mai jos: Îndepărtați TCR din locul de depozitare (între 2 °C și 8 °C) și agitați imediat ferm de 10 ori. Amplasați flaconul cu TCR pe un agitator oscilant pentru tuburi și lăsați TCR să se încălzească timp de minimum 45 de minute, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

- c. Asigurați-vă că tot precipitatul este în soluție și că particulele magnetice sunt suspendate înainte de utilizare.
2. Pentru reconstituirea reactivilor de amplificare, enzimatici și promotori, efectuați următoarele acțiuni:
 - a. Scoateți reactivii liofilizați și soluțiile de reconstituire corespunzătoare din locul de depozitare (între 2 °C și 8 °C). Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia.
 - b. Asigurați-vă că soluția de reconstituire și reactivul liofilizat au etichete de aceeași culoare. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați.
 - i. Deschideți flaconul de reactiv liofilizat scoțând garnitura metalică și dopul din cauciuc.
 - ii. Introduceți cu fermitate capătul crestă al colierului de reconstituire (negru) pe flacon (Figura 4, Pasul 1).
 - iii. Deschideți sticla cu soluție de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată și protejată.
 - iv. Amplasați flaconul cu soluție de reconstituire pe o suprafață stabilă (de exemplu, masa de lucru). Apoi răsturnați flaconul de reactiv liofilizat peste flaconul cu soluție de reconstituire și fixați bine colierul pe flaconul cu soluție de reconstituire (Figura 4, Pasul 2).
 - v. Răsturnați lent flacoanele ansamblate (flacon atașat la flaconul cu soluție) pentru a permite scurgerea soluției în flaconul din sticlă (Figura 4, Pasul 3).
 - vi. Ridicați flacoanele asamblate și rotiți-le timp de minimum 10 secunde (Figura 4, Pasul 4).
 - vii. Așteptați cel puțin 30 de minute pentru ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție.
 - viii. După pătrunderea reactivului liofilizat în soluție, rotiți ansamblul de flacoane timp de cel puțin 10 secunde și apoi oscilați ușor soluția în flaconul din sticlă înainte și înapoi, pentru o amestecare temeinică.

- c. Înclinați lent, din nou, ansamblul de flacoane, pentru a permite ca toată soluția să se scurgă înapoi în flaconul cu soluție de reconstituire (Figura 4, Pasul 5).
- d. Scoateți cu atenție colierul de reconstituire și flaconul din sticlă (Figura 4, Pasul 6).
- e. Puneți la loc capacul pe flacon. Înregistrați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 4, Pasul 7).
- f. Aruncați manșonul pentru reconstituire și flaconul de sticlă (Figura 4, Pasul 8).

Avertisment: Evitați crearea de spumă excesivă în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

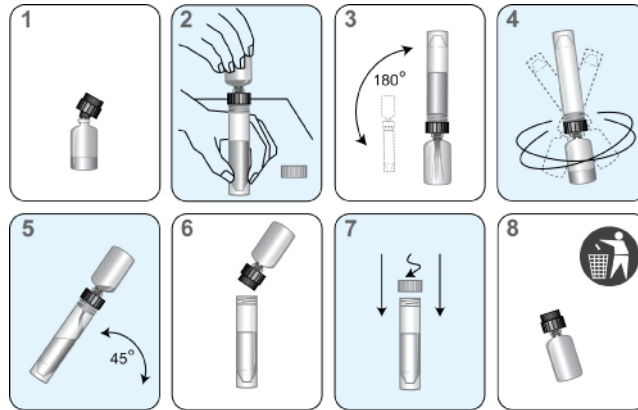


Figura 4. Procesul de reconstituire a reactivilor

3. Scoateți reactivul de amplificare a țintei qCMV din locul de depozitare (între 15 °C și 30 °C). Înregistrați inițialele operatorului și data deschiderii pe etichetă. Verificați numărul de lot de pe flaconul TER, pentru a vă asigura că se potrivește cu numărul de lot de pe fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
- D. Prepararea reactivului pentru reactivi preparați anterior
1. Scoateți reactivii preparați anterior din locul de depozitare (2 °C – 8 °C). Reactivii de amplificare, enzimatici și ai probei, precum și TCR preparați anterior trebuie să atingă 15 °C până la 30 °C înainte de începerea testului.
 2. Scoateți TER din locul de depozitare (între 15 și 30 °C).
 3. Pentru TCR preparat anterior, parcurgeți etapa C.1 de mai sus, înainte de încărcarea pe sistem.
 4. Rotiți și răsturnați reactivii de amplificare, enzimatici și promotori pentru o amestecare temeinică, înainte de încărcarea acestora pe sistem. Evitați crearea de spumă excesivă în timpul răsturnării reactivilor.
- Opțiune.** Reactivii preparați anterior pot fi pregătiți pe un agitator oscilant pentru tuburi, urmând instrucțiunile de mai jos: Scoateți reactivii din locul de depozitare (2 °C – 8 °C). Amplasați reactivii pe un agitator oscilant pentru tuburi și lăsați să se încălzească timp de minimum 30 de minute, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.
5. Nu umpleți sticlele cu reactiv până la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge sticlele care au fost umplute complet.
- E. Manipularea eșantioanelor de plasmă
1. Asigurați-vă că eșantioanele prelucrate în tuburi primare sau eșantioanele nediluate în tuburi secundare sunt păstrate corespunzător în conformitate cu *Prelevarea și depozitarea eșantioanelor*.

2. Asigurați-vă că eșantioanele congelate sunt decongelate complet. Turbionați eșantioanele decongelate timp de 3 până la 5 secunde, pentru ca acestea să fie amestecate temeinic.
3. Lăsați eșantioanele să ajungă la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C, înainte de procesare. Consultați *Probe pe sistemul Panther* pentru informații suplimentare de încărcare pe sistem.
4. Asigurați-vă că fiecare tub de recoltare primară conține până la 1.200 µl de eșantion sau că fiecare tub secundar conține cel puțin 700 µl de eșantion. Consultați tabelul furnizat în *Prelevarea eșantioanelor* pentru a identifica cerințele de volum mort pentru fiecare tip de tub primar și secundar. Dacă este necesară diluarea eșantionului de plasmă, în cazul unui volum redus al eșantionului și/sau în cazul celor care necesită repetarea testării, consultați etapa E.5 de mai jos pentru informații suplimentare.

5. Diluarea eșantionului de plasmă

Un eșantion de plasmă poate fi diluat 1:3 într-un SAT sau într-un tub secundar, pentru testare pe sistemul Panther.

a. Decongețați controlul negativ Aptima CMV

- i. Scoateți un tub de control negativ din locul de depozitare (între -15 °C și -35 °C) și amplasați-l la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C. Pe tot parcursul procesului de decongelare, răsturnați ușor tubul pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

Opțiune: Tubul cu substanța de control poate fi plasat pe un agitator oscilant pentru tuburi, pentru o amestecare temeinică. Asigurați-vă că întregul conținut al tubului este decongelat înainte de utilizare.

- ii. După ce conținutul tubului s-a decongelat, uscați exteriorul tubului cu un șervețel de unică folosință, curat și uscat.
- iii. Pentru a preveni contaminarea, nu deschideți tubul în acest moment.

b. Diluarea eșantionului de plasmă

Notă: Dacă un eșantion este diluat, acesta trebuie testat imediat după pregătirea diluției.

- i. Amplasați 240 µl de eșantion în SAT.
- ii. Adăugați 480 µl de substanța de control negativă.
- iii. Acoperiți tubul cu un capac.
- iv. Răsturnați ușor de 5 ori pentru amestecare.

Eșantioanele diluate 1:3 pot fi testate utilizând opțiunea 1:3 pe sistemul Panther (consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* pentru mai multe informații). Software-ul va raporta automat un rezultat pur, prin aplicarea factorului de diluție. Aceste eșantioane vor fi marcate ca eșantioane diluate.

6. Chiar înainte de încărcarea eșantioanelor într-un stativ pentru probe, centrifugați fiecare eșantion la 1000-3000g timp de 10 minute. Nu îndepărtați capacele la acest pas. Consultați Pasul G.2 de mai jos pentru informații despre încărcarea stativului și îndepărtarea capacelor.

F. Manipularea eșantioanelor de sânge integral

1. Asigurați-vă că eșantioanele neprocesate din tuburile primare sunt depozitate în mod corespunzător, conform *Prelevarea și depozitarea eșantioanelor*.

2. Asigurați-vă că eșantioanele congelate sunt decongelate complet. Lăsați eșantioanele să ajungă la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C, înainte de procesare. Consultați *Probe pe sistemul Panther* pentru informații suplimentare de încărcare pe sistem.
3. Răsturnați ușor tuburile cu sânge integral de cel puțin 3 ori sau agitați ușor într-un oscilator, până când sângele este omogen.
4. Înainte de procesarea mostrelor, efectuați următoarea procedură pentru fiecare eșantion.
 - a. Sângele din tuburile primare trebuie amestecat bine prin răsturnare, iar mostra trebuie transferată imediat în tubul care conține diluant pentru sânge integral.
 - b. Adăugați 500 µl de eșantion de sânge integral în tubul de diluant pentru sânge integral preumplut.
 - c. Închideți din nou capacul și amestecați bine eșantionul timp de cel puțin 5 secunde. Consultați Pasul G.2 de mai jos pentru informații despre încărcarea stativului și îndepărtarea capacelor.

G. Pregătirea sistemului

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* și *Note procedurale*. Asigurați-vă că sunt utilizate stative de reactivi și adaptoare TCR de dimensiuni adecvate.
2. Încărcați probele în stativul pentru probe. Parcurgeți etapele următoare pentru fiecare tub pentru probe (eșantion și, dacă este necesar, calibrator și controale):
 - a. Desfaceți capacul unui tub pentru probe, dar încă nu îl scoateți.

Notă: Aveți grijă în special să evitați contaminarea prin răspândirea aerosolilor. Desfaceți ușor capacele de pe probe.
 - b. Încărcați tubul pentru probe în stativul pentru probe.
 - c. Repetați pașii 2.a și 2.b pentru fiecare probă rămasă.
 - d. După încărcarea probelor în stativul pentru probe, scoateți și aruncați capacul fiecărui tub pentru probe dintr-un stativ pentru probe. Pentru a evita contaminarea, nu treceți niciun capac pe deasupra altor stative pentru probe sau tuburi pentru probe.
 - e. Dacă este necesar, utilizați o pipetă de transfer de unică folosință nouă, pentru eliminarea oricăror bule sau a spumei. Bulele din tub compromit funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.
 - f. După eliminarea ultimului capac, încărcați stativul pentru probe în compartimentul de probe.

Notă: Dacă rulați simultan teste și tipuri de probe diferite, securizați dispozitivul de fixare a probelor înainte de încărcarea stativului pentru probe în compartimentul de probe.
 - g. Repetați etapele de la 2.a până la 2.f pentru următorul stativ pentru probe.

H. Pregătirea sistemului – Aplicarea factorului de conversie pentru eșantionul de sânge integral.

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther).
2. Încărcați stativul pentru eșantioane.
3. Aplicați factorul de conversie pentru sângele integral la comenzile de teste de analiză pentru eșantioane de sânge integral.

Notă: Factorul de conversie pentru sânge integral poate fi aplicat unui întreg stativ sau unei singure comenzi de testare.

Pentru a aplica factorul de conversie pentru sânge integral la un întreg stativ cu eșantioane de sânge integral:

- Din ecranul *Sample Rack Bay* (Compartiment stative probe), apăsați de două ori pe stativul încărcat vizat. Apare ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stativ probe) pentru stativul selectat.
- Selectați **Dilute All** (Diluare tot).

Apare fereastra *Dilution Factor* (Factor de diluție).

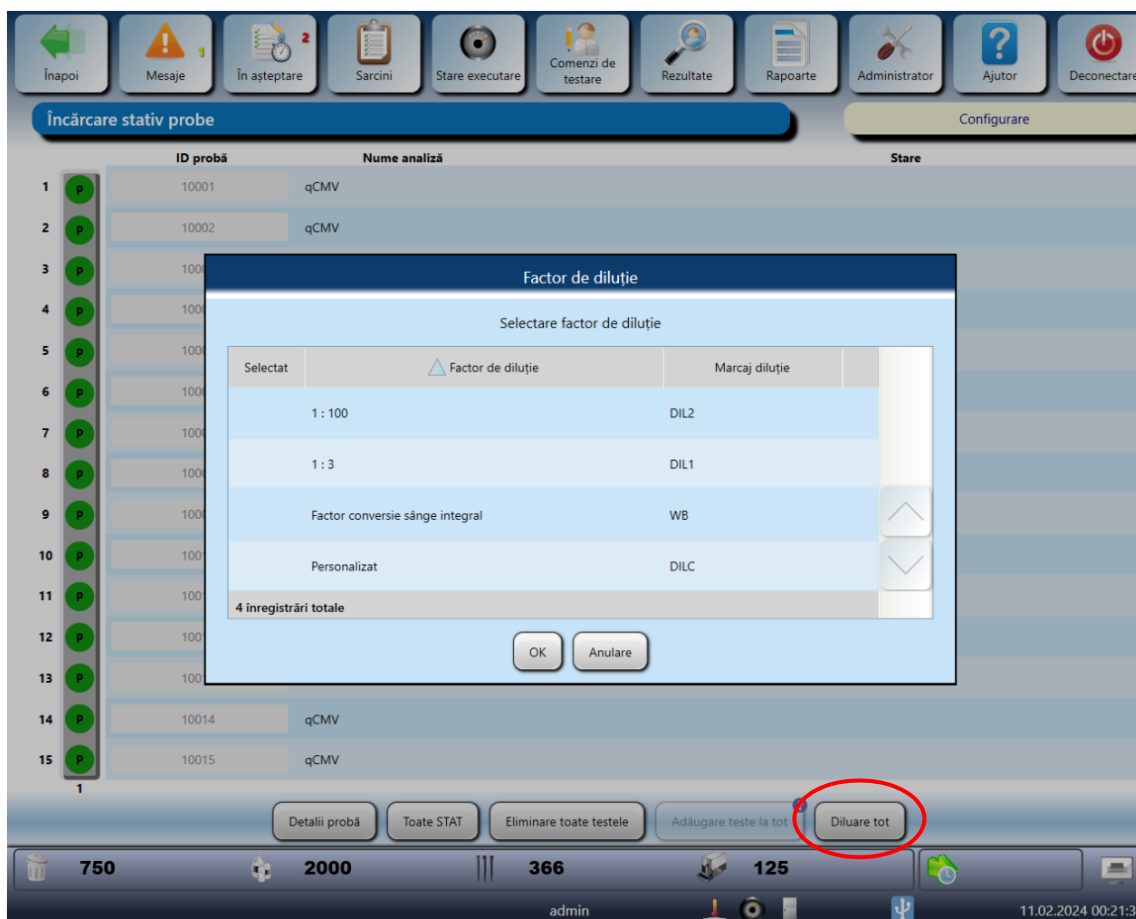


Figura 5. Fereastra Dilution Factor (Factor de diluție) din ecranul Sample Rack Loading (Încărcare stativ eșantioane) (exemplu)

- Selectați **Whole Blood Conversion Factor** (Factor conversie sânge integral).
- Selectați **OK**.
Apare fereastra *Set Dilution Factor for Rack* (Setare factor de diluție pentru stativ).
- Selectați **Yes** (Da) pentru a aplica marcajul factorului de conversie pentru sânge integral la întregul stativ de eșantioane de sânge integral.

Pentru a aplica factorul de conversie pentru sânge integral la o singură comandă de testare (a se vedea ilustrația de mai jos):

- Din ecranul *Sample Rack Bay* (Încărcare stativ probe), faceți dublu clic pe stativul încărcat cu eșantionul (eșantioanele) de interes.

Apare ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stativ probe) pentru stativul pentru probe selectat.

- b. Din ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stative probe), apăsați de două ori pe eșantionul vizat.

Apare ecranul *Sample Details* (Detalii probă) cu ordinele de testare curente pentru eșantionul selectat.

- c. Selectați comenzile de testare vizate din panoul Test Orders (Comenzi de testare).
- d. Selectați **Apply Dilution** (Aplicare diluție)

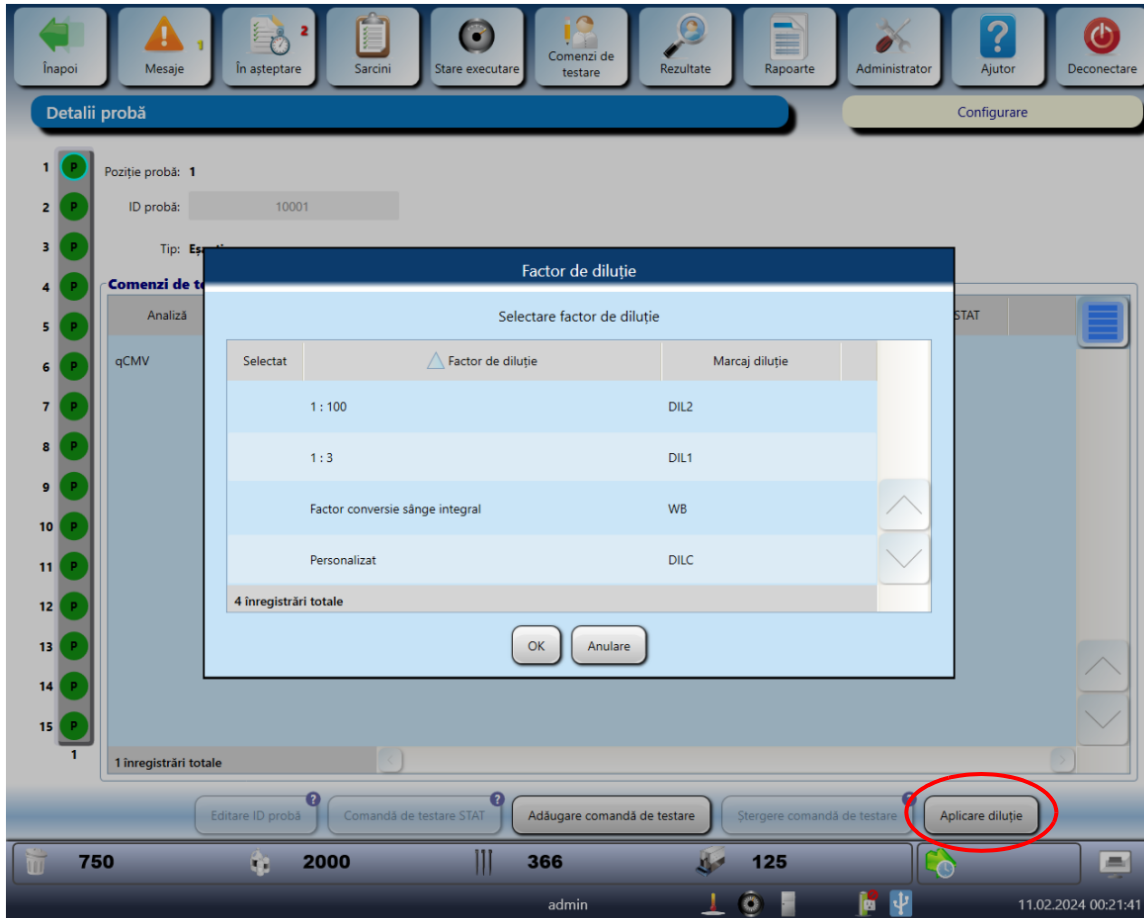


Figura 6. Fereastra Dilution Factor (Factor de diluție) din ecranul *Sample Details* (Detalii probă) (exemplu)

- e. Selectați **Whole Blood Conversion Factor** (Factor conversie sânge integral).
 - f. Selectați **OK** pentru a aplica marcajul factor de conversie pentru sânge integral la toate comenzile de testare selectate.
4. Dacă este necesar, factorul de conversie pentru sânge integral poate fi eliminat din comenzile de testare înainte de începerea procesării.

Pentru a șterge factorul de conversie pentru sânge integral la un întreg stativ:

1. Din ecranul *Sample Rack Bay* (Compartiment stative probe), apăsați de două ori pe stativul încărcat vizat.

Apare ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stativ probe) pentru stativul selectat.

2. Selectați **Dilute All** (Diluare tot).

3. Din fereastra *Dilution Factor* (Factor de diluție), debifați **Whole Blood Conversion Factor** (Factor conversie sânge integral).
4. Selectați **OK**.
Apare o fereastră *Set Dilution Factor for Rack* (Setare factor de diluție pentru stativ).
5. Selectați **Yes** (Da) pentru a șterge factorul de conversie pentru sânge integral la un întreg stativ.

Pentru a șterge comenzile de testare pentru factorul de conversie pentru sânge integral:

1. Din ecranul *Sample Rack Bay* (Încărcare stativ probe), faceți dublu clic pe stativul încărcat cu eșantionul (eșantioanele) de interes.
Apare ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stativ probe) pentru stativul pentru probe selectat.
2. Din ecranul *Sample Rack Loading* (Încărcare stative probe), apăsați de două ori pe eșantionul vizat.
Apare ecranul *Sample Details* (Detalii probă) cu ordinele de testare curente pentru eșantionul selectat.
3. Selectați comenzile de testare vizate din panoul *Test Orders* (Comenzi de testare).
4. Selectați **Apply Dilution** (Aplicare diluție)
5. Din fereastra *Dilution Factor* (Factor de diluție) debifați **Whole Blood Conversion Factor (Factor conversie sânge integral)**.
6. Pentru a șterge Factorul de conversie pentru sânge integral din comanda de testare, selectați **OK**.

Note procedurale

A. Calibrator și substanțe de control

1. Calibratorul pozitiv qCMV, substanța de control slab pozitivă qCMV, substanța de control puternic pozitivă qCMV și tuburile de substanță de control negativă qCMV pot fi încărcate în orice poziție din stativul pentru probe și în orice compartiment de turbiprobe pe sistemul Panther. Pipetarea eșantionului va începe în momentul în care este îndeplinită una dintre cele două condiții de mai jos:
 - a. Calibratorul și controalele sunt procesate în prezent de către sistem.
 - b. Pe sistem sunt înregistrate rezultate valide pentru calibrator și control.
2. De îndată ce tuburile pentru calibrator și tuburile pentru substanța de control au fost pipetate și sunt în curs de procesare pentru un anumit kit de reactivi al testului Aptima CMV Quant, eșantioanele pot fi testate cu kitul asociat și reconstituit timp de maxim 24 de ore, **cu excepția cazului în care**:
 - a. Rezultatele calibratorului sau ale controalelor sunt nevalide.
 - b. Trusa de reactivi de testare asociată este îndepărtată din sistem.
 - c. Trusa cu reactivi de testare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Calibratorul și fiecare tub de control pot fi utilizate o singură dată. Încercările de a folosi tubul de mai multe ori pot genera erori de procesare.

B. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactivi, pudra în exces pe anumite mănuși poate cauza contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

Controlul calității

O procesare sau un rezultat al eșantionului poate fi invalidat(ă) de către un operator dacă sunt observate și documentate dificultăți de ordin tehnic, legate de operator sau instrument pe parcursul efectuării testului. În acest caz, eșantioanele trebuie retestate.

Eșantioanele cu rezultate nevalide trebuie retestate pentru a obține un rezultat valid.

În cazul unui rezultat invalid cauzat de o eroare ML2, nu retestați eșantionul de plasmă în stare pură. Consultați *Procedura de testare cu sistemul Panther*, etapa E.5, din acest prospect pentru instrucțiuni de diluare a eșantionului.

Notă: Pentru eroarea ML2, consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion pentru instrucțiuni de curățare a stației de spălare magnetice*.

Calibrarea testului

Pentru generarea unor rezultate valide, trebuie finalizată o calibrare a testului. Un singur calibrator pozitiv este procesat în triplicat, de fiecare dată când un kit de reactivi este încărcat pe sistemul Panther. Odată stabilită, calibrarea este valabilă până la 24 de ore. Software-ul sistemului Panther alertează operatorul atunci când este necesară o calibrare. Operatorul scanează un coeficient de calibrare găsit în fișa cu codurile de bare ale lotului principal, furnizată cu fiecare kit de reactivi.

În timpul procesării, criteriile de acceptare a calibratorului sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Dacă sunt valabile mai puțin de două replicare ale calibratorului, software-ul invalidează automat rularea. Probele din orice procesare invalidată trebuie retestate folosind un calibrator proaspăt preparat și controale proaspăt preparate.

Substanțe de control negative și pozitive

Pentru generarea unor rezultate valide, trebuie testat un set de controale ale testului. O replicare a controlului negativ, a controlului slab pozitiv și a controlului puternic pozitiv trebuie testate de fiecare dată când un kit de reactivi este încărcat pe sistemul Panther. Odată stabilite, controalele sunt valabile până la 24 de ore. Software-ul sistemului Panther alertează operatorul atunci când sunt necesare controale.

În timpul procesării, criteriile de acceptare a controalelor sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Pentru a genera rezultate valide, substanța de control negativă trebuie să obțină un rezultat „Not Detected” („Nedetecat”), iar substanțele de control pozitive trebuie să obțină rezultate care să se încadreze în parametrii predefiniți. Dacă oricare dintre controale are un rezultat nevalid, software-ul invalidează automat procesarea. Probele din orice procesare invalidată trebuie retestate folosind un calibrator proaspăt preparat și controale proaspăt preparate.

Calibrator intern/Substanță de control internă

Fiecare probă conține un calibrator intern/un control intern (IC). În timpul procesării, criteriile de acceptabilitate IC sunt verificate automat de software-ul sistemului Panther. Dacă un rezultat IC este nevalid, rezultatul probei este invalidat. Fiecare probă cu un rezultat IC nevalid trebuie retestată pentru a se obține un rezultat valid.

Software-ul sistemului Panther este conceput pentru a verifica cu exactitate procesele, atunci când procedurile sunt efectuate în conformitate cu instrucțiunile din acest prospect și din *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion*.

Interpretarea rezultatelor

Sistemul Panther determină automat concentrația de ADN CMV pentru eșantioane și controale, prin compararea rezultatelor cu o curbă de calibrare. Concentrațiile de ADN CMV sunt raportate în UI/ml și \log_{10} UI/ml. Interpretarea rezultatelor este prezentată în Tabelul 1 și Tabelul 2. Dacă opțiunea de diluare a sângelui integral sau a plasmei este utilizată pe sistemul Panther, software-ul calculează automat concentrația de ADN CMV pentru eșantionul pur, prin înmulțirea concentrației diluate cu factorul de diluție, iar rezultatele probei vor fi marcate.

Notă: Pentru eșantioanele de plasmă diluate, rezultatele enumerate ca „Not Detected” („Nedetectat”) sau „<53 detected” („Detectat <53”) pot fi generate prin diluarea unui eșantion cu o concentrație mai mare, dar apropiată de LoD (limita de detecție) sau de LLoQ (limita inferioară de cuantificare). Se recomandă recoltarea și testarea unui alt eșantion pur, dacă nu se obține un rezultat cantitativ.

Tabelul 1: Interpretarea rezultatelor pentru plasmă

Rezultat raportat test Aptima CMV Quant		Interpretare
UI/ml	Valoare \log_{10}	
Nedetectat	Nedetectat	ADN CMV nedetectat.
<53 detectate	<1,72	ADN-ul CMV este detectat, dar la un nivel sub limita inferioară de cuantificare (LLoQ).
de la 53 la 10.000.000	de la 1,72 la 7,00	Concentrația de ADN CMV se încadrează în intervalul liniar cantitativ LLoQ și ULoQ UI/ml.
>10.000.000	>7,00	Concentrația de ADN CMV este peste limita superioară de cuantificare (ULoQ).
Nevalid ^a	Nevalid ^a	A apărut o eroare la generarea rezultatului. Eșantionul trebuie retestat.

^aRezultatele nevalide sunt afișate cu font de culoare albastră.

Tabelul 2: Interpretarea rezultatelor pentru sânge integral

Rezultat raportat test Aptima CMV Quant		Interpretare
UI/ml	Valoare \log_{10}	
Nedetectat	Nedetectat	ADN CMV nedetectat.
Detectat <176	<2,24	ADN-ul CMV este detectat, dar la un nivel sub limita inferioară de cuantificare (LLoQ).
176 la 10.000.000	2,24 la 7,00	Concentrația de ADN CMV se încadrează în intervalul liniar cantitativ LLoQ și ULoQ UI/ml.
>10.000.000	>7,00	Concentrația de ADN CMV este peste limita superioară de cuantificare (ULoQ).
Nevalid ^a	Nevalid ^a	A apărut o eroare la generarea rezultatului. Eșantionul trebuie retestat.

^aRezultatele nevalide sunt afișate cu font de culoare albastră.

Notă: Pentru eșantioanele de plasmă diluată, sistemul Panther va raporta rezultate mai mari decât ULoQ (limita superioară de cuantificare) utilizând notația științifică dacă rezultatul eșantionului diluat se află în intervalul de analiză înainte de aplicarea factorului de diluție.

Criteriile de acceptare pentru fiecare dintre controalele testului Aptima CMV Quant sunt prezentate în Tabelul 3.

Notă: Intervalul de recuperare enumerat mai jos se modifică în funcție de valoarea atribuită fiecărui lot specific. Consultați concentrația atribuită listată pe fișa de coduri de bare pentru controale furnizată cu fiecare cutie de controale.

Tabelul 3: Criterii de acceptare pentru intervalul de recuperare al testului Aptima CMV Quant

Componentă	Interval de recuperare pentru procesări valide
Control negativ	n/a
Control slab pozitiv	+/- 0,6 log ₁₀ copii/ml
Control puternic pozitiv	+/- 0,5 log ₁₀ copii/ml

Limitări

- A. Utilizarea acestui test este limitată la personalul care a fost instruit în vederea procedurii. Nerespectarea instrucțiunilor furnizate în prospectul din ambalaj poate conduce la rezultate eronate.
- B. Rezultatele sigure depind de recoltarea, transportul, depozitarea și procesarea adecvată a eșantioanelor.
- C. Deși rare, mutațiile din regiunile extrem de conservate ale genomului viral acoperite de primeri și/sau de sondele din testul Aptima CMV Quant pot determina cuantificarea insuficientă sau nedetectarea virusului.

Performanțe analitice

Limita de detecție utilizând primul Standard internațional al OMS

Limita de detecție (LoD) a testului este definită ca fiind concentrația de ADN CMV care este detectată la o probabilitate de minimum 95 %, în conformitate cu CLSI EP17-A2.¹⁴

Limita de detecție utilizând primul Standard internațional al OMS pentru plasmă

LoD a fost determinată prin testarea panelurilor din cadrul primului Standard internațional al OMS (cod NIBSC 09/162)²¹ pentru CMV diluat în plasmă umană negativă la CMV. 60 de replicare din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un total de 180 de replicare per diluție. Analiza probit a fost efectuată pentru a genera limitele de detecție previzionate. Valorile LoD prezentate în Tabelul 4 sunt rezultatele lotului de reactivi cu limita de detecție previzionată maximă. LoD pentru testul Aptima CMV Quant utilizând primul Standard internațional OMS este 40,7 UI/ml pentru plasmă.

Tabelul 4: Limita de detecție pentru plasmă utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV

Limită de detecție previzionată	Concentrație (UI/ml)
10%	1,9
20%	2,9
30%	4,0
40%	5,3
50%	6,9
60%	9,1
70%	12,2
80%	17,1
90%	27,5
95%	40,7

Limita de detecție utilizând primul Standard internațional al OMS pentru sânge integral

LoD a fost determinată prin testarea panelurilor din cadrul primului Standard internațional al OMS pentru CMV diluat în plasmă umană negativă la CMV. 60 de replicare din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un total de 180 de replicare per diluție. Analiza probit a fost efectuată pentru a genera limitele de detecție previzionate. Valorile LoD prezentate în Tabelul 5 sunt rezultatele lotului de reactivi cu limita de detecție previzionată maximă. LoD pentru testul Aptima CMV Quant utilizând primul Standard internațional al OMS este de 131,0 UI/ml pentru sânge integral.

Tabelul 5: Limita de detecție pentru sânge integral utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV

Limită de detecție previzionată	Concentrație (UI/ml)
10%	8,8
20%	13,2
30%	17,7
40%	22,7
50%	28,7
60%	36,2
70%	46,5
80%	62,4
90%	93,7
95%	131,0

Limita de detecție a genotipurilor CMV și a variantelor mutante rezistente la medicamente

Limita de detecție a genotipurilor CMV și a variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă

LoD a fost verificată pentru trei genotipuri diferite bazate pe secvența glicoproteinei B⁷ (gB-2, gB-3, gB-4) și pentru variante mutante rezistente la medicamente, prin testarea diferitelor concentrații de CMV aflate în apropierea LoD stabilite pentru plasmă folosind primul Standard internațional OMS (genotipul gB-1). Testarea a fost efectuată cu 30 de replicare per membru al panelului per lot de reactivi, utilizând două loturi de reactivi Aptima CMV Quant. Cea mai mare LoD verificată pentru toate cele trei genotipuri și variante mutante rezistente la medicamente a fost de 40 UI/ml, folosind ambele loturi de reactivi.

Notă: Performanța testului Aptima CMV Quant în cazul variantelor mutante CMV rezistente la medicamente a fost evaluată numai în eșantioane de plasmă.

Tabelul 6: Limita de detecție a genotipurilor CMV și a variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă

Genotipuri/Variante mutante	Concentrație (UI/ml)
gB-2	40
gB-3	40
gB-4	35
Variante mutante UL54 și UL97* rezistente la medicamente	35
Variantă mutantă UL56** rezistentă la medicamente	35

*Mutațiile genei UL54 pot duce la rezistență încrucișată la mai multe antivirale folosite pentru tratamentul infecției cu CMV, cum ar fi ganciclovir (GCV), cidofovir (CDV) și foscarnet (PFA). De asemenea, mutațiile genei UL97 au drept rezultat rezistența la ganciclovir (GCV).

**Mutațiile genei UL56 au drept rezultat rezistența la letermovir (LET).

LoD globală în plasmă este de 40,7 UI/ml.

Limita de detecție pentru toate genotipurile CMV în sânge integral

LoD a fost verificată pentru trei genotipuri diferite bazate pe glicoproteina B (gB-2, gB-3 și gB-4), prin testarea a diferite concentrații de CMV apropiate de LoD stabilită pentru sânge integral, utilizând primul Standard internațional OMS pentru CMV (genotipul gB-1). Testarea a fost efectuată cu 30 de replicare per membru al panelului per lot de reactivi, utilizând două loturi de reactivi Aptima CMV Quant. Cea mai mare LoD verificată pentru toate cele trei genotipuri a fost de 150 UI/ml, utilizând ambele loturi de reactivi.

Tabelul 7: Limita de detecție pentru toate genotipurile CMV în sânge integral

Genotip	Concentrație (UI/ml)
gB-2	150
gB-3	150
gB-4	130

LoD globală în sânge integral este de 150 UI/ml.

Intervalul liniar

Intervalul liniar în plasmă

Intervalul liniar a fost stabilit prin testarea panelurilor de CMV diluate în plasmă umană negativă la CMV, în conformitate cu CLSI EP06-A.¹⁵ Panelurile s-au încadrat într-un interval de concentrații între $1,62 \log_{10}$ UI/ml și $7,30 \log_{10}$ UI/ml. Testul Aptima CMV Quant a demonstrat liniaritatea în intervalul testat. Limita superioară de cuantificare (ULoQ) a testului este de $7 \log_{10}$ UI/ml, după cum se arată în Figura 7.

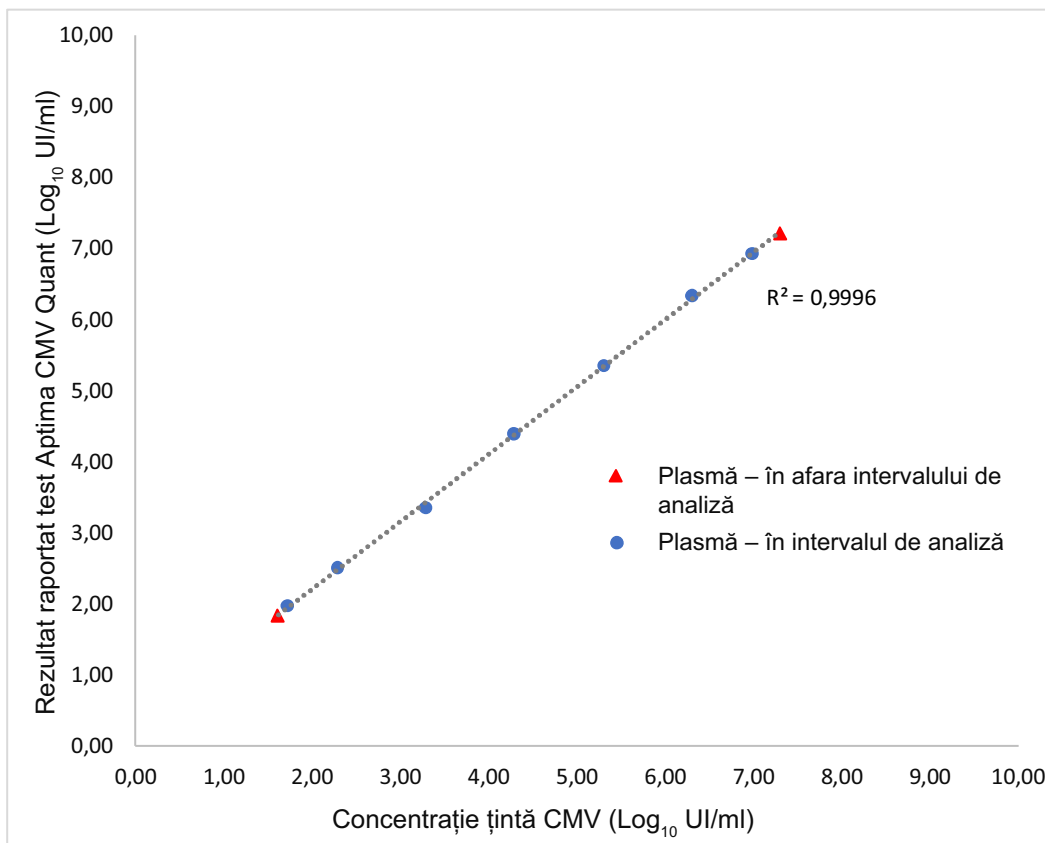


Figura 7. Liniaritatea în plasmă

Intervalul liniar în sângele integral

Intervalul liniar a fost stabilit prin testarea panelurilor de CMV diluate în sânge integral uman negativ la CMV, în conformitate cu CLSI EP06-A.¹⁵ Panelurile s-au încadrat într-un interval de concentrații între $2,15 \log_{10}$ UI/ml și $7,3 \log_{10}$ UI/ml pentru sânge integral. Testul Aptima CMV Quant a demonstrat liniaritatea în intervalul testat. Limita superioară de cuantificare (ULoQ) a testului este de $7 \log_{10}$ UI/ml, după cum se arată în Figura 8.

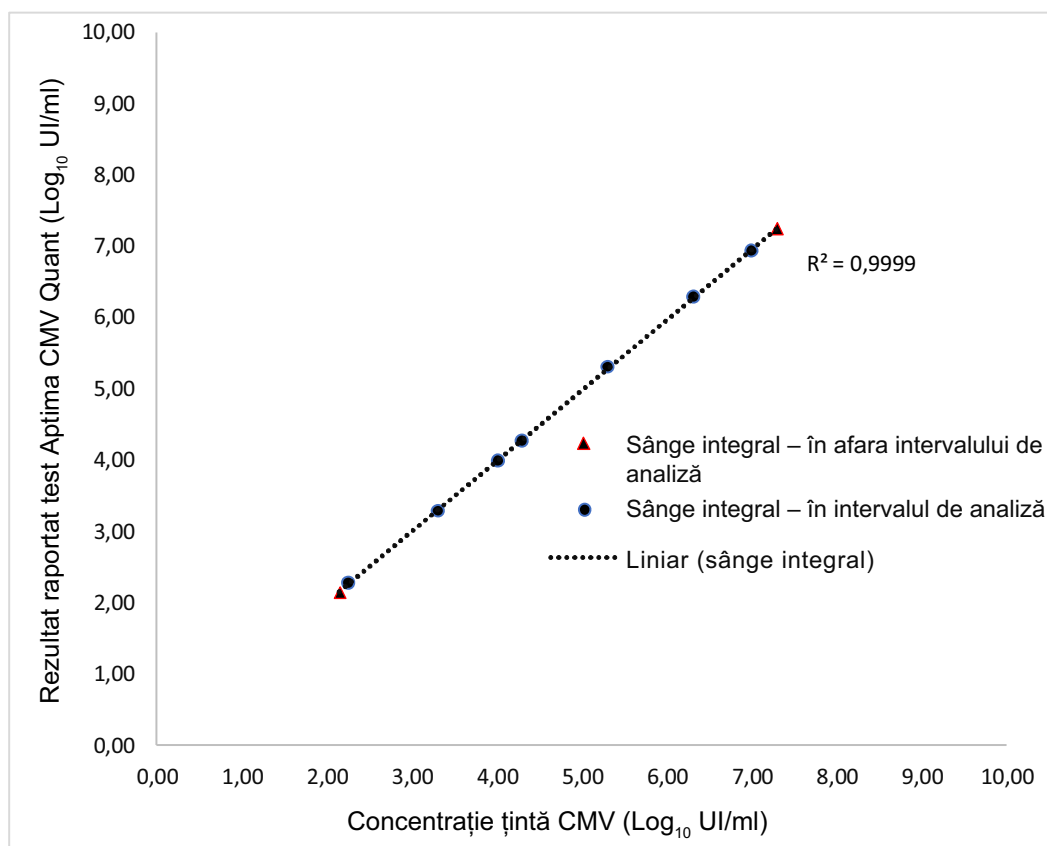


Figura 8. Liniaritatea în sânge integral

Liniaritatea la nivelul genotipurilor de CMV

Liniaritatea la nivelul genotipurilor de CMV în plasmă

Liniaritatea pentru genotipurile bazate pe glicoproteină, gB-2, gB-3 și gB-4, fost stabilită prin testarea panelurilor de CMV diluate în plasmă umană negativă la CMV, la concentrații situate între $1,72 \log_{10}$ UI/ml și $7,00 \log_{10}$ UI/ml. Liniaritatea a fost demonstrată pe tot intervalul testat, pentru toate genotipurile testate, așa cum se arată în Figura 9.

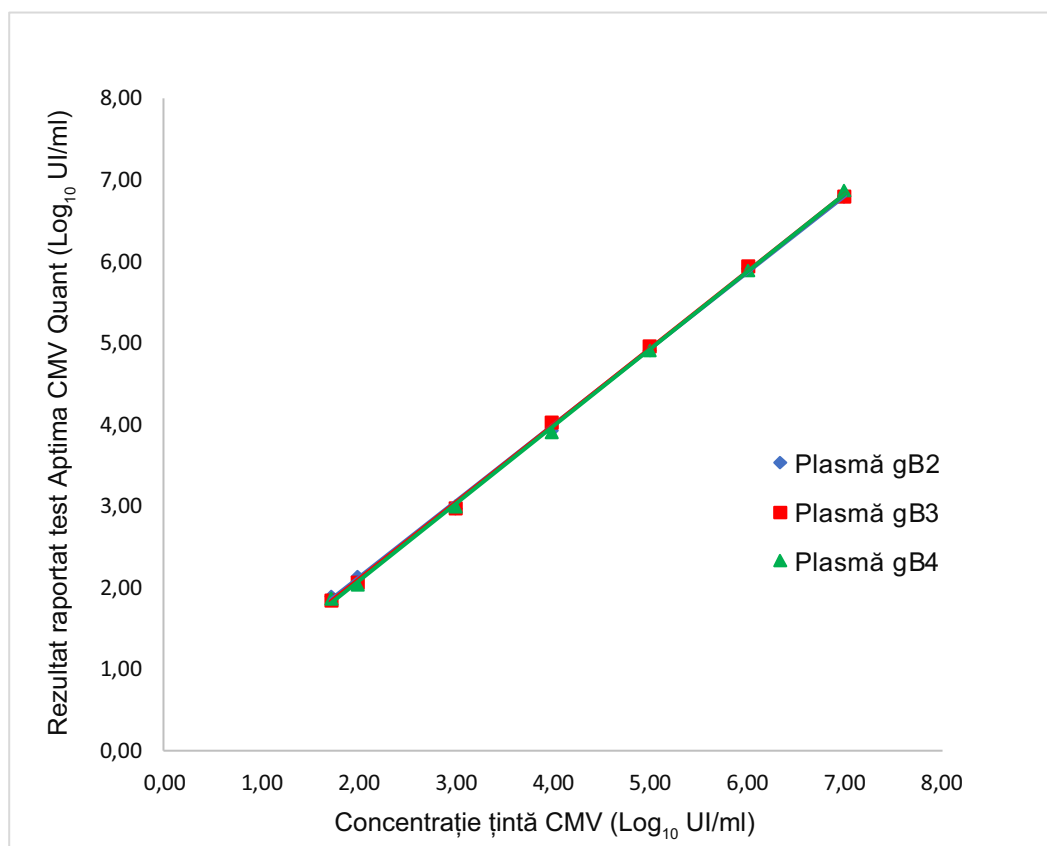


Figura 9. Liniaritatea la nivelul genotipurilor CMV gB-2, gB-3 și gB-4 în plasmă

Liniaritate la nivelul genotipurilor CMV în sânge integral

Răspunsul liniar pentru genotipurile bazate pe glicoproteină, gB-2, gB-3 și gB-4, a fost verificat prin testarea panelurilor de CMV diluate în sânge integral negativ la CMV, la concentrații situate între $2,25 \log_{10}$ IU/ml – $7,00 \log_{10}$ IU/ml. Liniaritatea a fost demonstrată pe tot intervalul, pentru toate cele trei genotipuri testate, așa cum se arată în Figura 10.

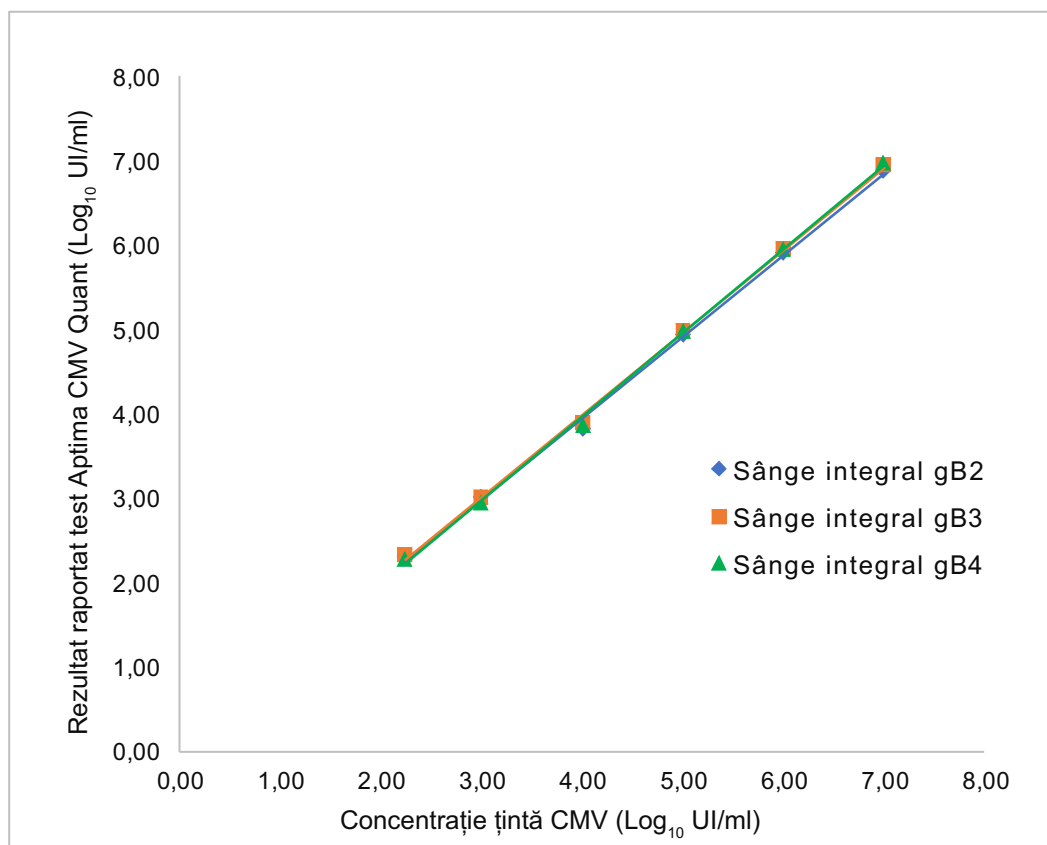


Figura 10. Liniaritatea la nivelul genotipurilor CMV gB-2, gB-3 și gB-4 în sânge integral

Limita inferioară de cuantificare utilizând primul Standard internațional al OMS

Limita inferioară de cuantificare (LLoQ) este definită drept cea mai scăzută concentrație la care ADN-ul CMV este cuantificat în mod fiabil cu o eroare totală, conform CLSI EP17-A2.¹⁴ Eroarea totală a fost estimată utilizând modelul Westgard: Eroare totală (TE) = |abatere| + 2SD. Pentru a asigura acuratețea și precizia măsurătorilor, eroarea totală a testului Aptima CMV Quant a fost setată la $1 \log_{10}$ UI/ml (adică, la LLoQ, diferența dintre două măsurători mai mare de $1 \log_{10}$ UI/ml este semnificativă din punct de vedere statistic).

Limita inferioară de cuantificare utilizând primul Standard internațional al OMS pentru plasmă

LoD a fost determinată prin testarea panelurilor din cadrul primului Standard internațional al OMS (cod NIBSC 09/162, genotip gB-1)²¹ pentru ADN-ul CMV diluat în plasmă umană negativă la CMV. 60 de replicare din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un total de 180 de replicare per diluție. Rezultatele LLoQ pentru cele trei loturi de reactivi sunt prezentate în Tabelul 8. Rezultatele obținute din lotul de reactivi cu cea mai mare concentrație, care îndeplinesc cerințele TE și detecția $\geq 95\%$, sunt prezentate în Tabelul 9. LLoQ generat cu Primul standard internațional OMS pentru CMV în plasmă este de 53 UI/ml.

Tabelul 8: Determinarea LLoQ utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV diluat în plasmă

Lot de reactiv	N	N detectat	Concentrație țintă	Aptima CMV Quant	SD	Abatere	Calculat TE
			(\log_{10} UI/ml)	(\log_{10} UI/ml)	(\log_{10} UI/ml)	(\log_{10} UI/ml)	(\log_{10} UI/ml)
	60	56	1,48	1,64	0,36	0,16	0,87
1	60	59	1,54	1,72	0,29	0,18	0,76
	60	59	1,60	1,74	0,28	0,14	0,70
	60	59	1,70	1,85	0,19	0,15	0,53
	60	56	1,48	1,56	0,29	0,09	0,67
2	60	58	1,54	1,61	0,27	0,07	0,60
	60	58	1,60	1,69	0,28	0,09	0,64
	60	60	1,70	1,83	0,24	0,14	0,62
3	60	56	1,48	1,67	0,26	0,19	0,71
	60	58	1,54	1,67	0,24	0,13	0,60
	60	60	1,60	1,78	0,19	0,18	0,55
	60	60	1,70	1,87	0,22	0,17	0,61

SD = deviație standard

Membrii panelului care au îndeplinit obiectivul de acuratețe (TE ≤ 1) și $\geq 95\%$ detecție pentru Loturile de reactivi 1, 2 și 3 sunt evidențiați.

Tabelul 9: Rezumatul LLoQ pentru plasmă utilizând primul standard internațional OMS pentru CMV

Lot de reactiv	(UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
1	53	1,72
2	41	1,61
3	47	1,67

Limita inferioară de cuantificare utilizând primul Standard internațional al OMS pentru sânge integral

LLOQ a fost determinată prin testarea panelurilor din cadrul primului Standard internațional al OMS pentru ADN CMV diluat în plasmă umană CMV-negativă. 60 de replicare din fiecare diluție au fost testate cu fiecare din cele trei loturi de reactivi pentru un total de 180 de replicare per diluție. Rezultatele pentru cele trei loturi de reactivi sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele obținute din lotul de reactivi cu cea mai mare concentrație, care îndeplinesc cerințele TE și detecția ≥ 95%, sunt prezentate în Tabelul 11. LLoQ generat cu Primul standard internațional OMS pentru CMV în sânge integral este de 176 UI/ml.

Tabelul 10: Determinarea LLoQ utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV diluat în sânge integral

Lot de reactiv	N	N detectat	Concentrație țintă	Aptima CMV Quant	SD	Abatere	TE calculat
			(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
1	60	58	2,11	2,06	0,47	0,06	1,00
	60	59	2,16	2,04	0,51	0,12	1,14
	60	60	2,20	2,14	0,44	0,06	0,94
	60	59	2,24	2,28	0,26	0,04	0,56
2	60	60	2,11	2,02	0,42	0,09	0,93
	60	60	2,16	2,12	0,26	0,04	0,56
	60	59	2,20	2,14	0,30	0,07	0,67
	60	60	2,24	2,26	0,26	0,02	0,53
3	60	59	2,11	2,25	0,43	0,13	1,00
	60	59	2,16	2,34	0,27	0,18	0,72
	60	60	2,20	2,38	0,30	0,17	0,77
	60	60	2,24	2,39	0,30	0,15	0,74

SD = deviație standard

Membrii panelului care au îndeplinit obiectivul de acuratețe (TE ≤ 1) și ≥ 95% detecție pentru Loturile de reactivi 1, 2 și 3 sunt evidențiați.

Tabelul 11: Rezumatul LLoQ pentru sânge integral utilizând primul standard internațional OMS pentru CMV

Lot de reactiv	(UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
1	138	2,14
2	106	2,02
3	176	2,25

Determinarea limitei inferioare de cuantificare la nivelul genotipurilor de CMV și al variantelor mutante rezistente la medicamente

Limita inferioară de cuantificare la nivelul genotipurilor și al variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă

LLoQ stabilită utilizând primul Standard internațional al OMS a fost verificată prin testarea diluțiilor genotipurilor de CMV gB-2, gB-3, gB-4 și ale variantelor mutante rezistente la medicamente în plasma umană negativă la CMV. 60 de replicare pentru fiecare membru al panelului au fost testate cu un lot de reactiv. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12. LLoQ calculată pentru genotipurile gB-2, gB-3, gB-4 și variantele mutante rezistente la medicamente obținută din lotul de reactivi cu cea mai mare concentrație, care îndeplinește cerințele TE și detecția ≥ 95%, este prezentată în Tabelul 13. În cadrul acestui test, LLoQ global pentru plasmă este de 53 UI/ml.

Notă: Performanța testului Aptima CMV Quant în cazul variantelor mutante CMV rezistente la medicamente a fost evaluată numai în eșantioane de plasmă.

Tabelul 12: Determinarea LLoQ la nivelul genotipurilor și al variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă

Genotipuri/ Variante mutante	N	% detectat	Concentrație	Aptima CMV	SD	Abatere	TE calculat
			țintă	Quant			
			(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
gB-2	60	93,3	1,48	1,38	0,41	0,10	0,92
	60	96,7	1,54	1,39	0,39	0,16	0,95
	60	93,3	1,60	1,49	0,38	0,11	0,87
	60	96,7	1,65	1,70	0,24	0,04	0,51
	60	95,0	1,70	1,54	0,32	0,16	0,80
gB-3	60	91,7	1,48	1,27	0,38	0,20	0,97
	60	91,7	1,54	1,27	0,40	0,27	1,07
	60	88,3	1,60	1,31	0,47	0,29	1,23
	60	93,3	1,65	1,46	0,34	0,20	0,88
	60	91,7	1,70	1,57	0,29	0,13	0,71
	60	98,3	1,74	1,55	0,30	0,19	0,79

Tabelul 12: Determinarea LLoQ la nivelul genotipurilor și al variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă (continuare)

Genotipuri/ Variante mutante	N	% detectat	Concentrație	Aptima CMV	SD	Abatere	TE calculat
			țintă (log ₁₀ UI/ml)	Quant (log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
gB-4	60	96,7	1,48	1,38	0,39	0,09	0,88
	60	98,3	1,54	1,51	0,33	0,03	0,69
	60	95,0	1,60	1,66	0,36	0,06	0,79
	60	98,3	1,65	1,66	0,29	0,01	0,59
	60	100,0	1,70	1,70	0,24	0,00	0,48
Variantă mutantă rezistentă la medicamente (UL54 și UL97)	60	95,0	1,48	1,57	0,32	0,10	0,74
	60	98,3	1,54	1,58	0,32	0,04	0,68
	60	98,3	1,60	1,72	0,33	0,12	0,79
	60	100,0	1,65	1,74	0,22	0,08	0,51
	60	100,0	1,70	1,83	0,24	0,14	0,61
Variantă mutantă rezistentă la medicamente (UL56)	60	95,0	1,48	1,54	0,28	0,07	0,64
	60	96,7	1,54	1,60	0,30	0,06	0,65
	60	100,0	1,60	1,69	0,26	0,08	0,60
	60	100,0	1,65	1,78	0,29	0,12	0,71
	60	100,0	1,70	1,74	0,27	0,05	0,58

SD = deviație standard

Membrii panelului care au îndeplinit obiectivul de acuratețe (TE ≤ 1) și ≥ 95% detecție pentru Loturile de reactivi 1, 2 și 3 sunt evidențiați.

Tabelul 13: Rezumatul LLoQ la nivelul genotipurilor și al variantelor mutante rezistente la medicamente în plasmă

Genotipuri/Variante mutante	LLoQ	
	(UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
gB-2	50	1,70
gB-3	35	1,55
gB-4	24	1,38
Variantă mutantă rezistentă la medicamente UL54 și UL97*	38	1,57
Variantă mutantă rezistentă la medicamente UL56**	35	1,54

*Mutațiile genei UL54 pot duce la rezistență încrucișată la mai multe antivirale folosite pentru tratamentul infecției cu CMV, cum ar fi ganciclovir (GCV), cidofovir (CDV) și foscarnet (PFA). De asemenea, mutațiile genei UL97 au drept rezultat rezistența la ganciclovir (GCV).

**Mutațiile genei UL56 au drept rezultat rezistența la letermovir (LET).

Limita inferioară de cuantificare la nivelul genotipurilor în sânge integral

LLoQ stabilită utilizând primul Standard internațional al OMS a fost verificată prin testarea diluțiilor genotipurilor de CMV gB-2, gB-3 și gB-4 în sânge integral uman negativ la CMV. 60 de replicare pentru fiecare membru al panelului au fost testate cu un lot de reactiv.

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 14. LLoQ pentru genotipurile gB-2, gB-3 și gB-4 obținută din lotul de reactivi cu cea mai mare concentrație, care îndeplinește cerințele TE și detecție $\geq 95\%$, este prezentată în Tabelul 15. În cadrul acestui test, LLoQ global pentru sânge integral este de 176 UI/ml.

Tabelul 14: Determinarea LLoQ la nivelul genotipurilor în sânge integral

Genotip	N	N detectat	Concentrație țintă	Aptima CMV Quant	SD	Abatere	TE calculat
			(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
gB-2	60	56	2,08	1,77	0,43	0,30	1,16
	60	56	2,15	1,87	0,39	0,27	1,06
	60	56	2,20	1,80	0,59	0,40	1,58
	60	58	2,26	1,97	0,41	0,28	1,11
	60	59	2,30	2,06	0,50	0,24	1,24
	60	57	2,34	2,01	0,52	0,33	1,38
	60	59	2,38	2,11	0,36	0,27	1,00
	60	60	2,41	2,19	0,30	0,23	0,84
gB-3	60	46	2,08	1,73	0,59	0,35	1,53
	60	54	2,15	1,78	0,50	0,36	1,37
	60	54	2,20	1,87	0,50	0,33	1,34
	60	58	2,26	2,02	0,52	0,23	1,27
	60	58	2,30	2,02	0,32	0,28	0,92
gB-4	60	55	2,08	1,78	0,53	0,30	1,37
	60	57	2,15	1,97	0,40	0,18	0,97
	60	58	2,20	2,09	0,39	0,12	0,89

SD = deviație standard

Tabelul 15: Rezumatul LLoQ la nivelul genotipurilor în sânge integral

Genotip	LLoQ	
	(UI/ml)	(log ₁₀ UI/ml)
gB-2	129	2,11
gB-3	104	2,02
gB-4	93	1,97

Trasabilitate la primul Standard internațional al OMS

O serie de standarde secundare cu concentrații cunoscute au fost utilizate pe întreg parcursul dezvoltării și fabricării produsului, pentru stabilirea trasabilității la primul Standard internațional al OMS. Primul Standard internațional al OMS pentru CMV a fost diluat și testat împreună cu standardele secundare, precum și substanțele de control și calibratorii utilizați în testul Aptima CMV Quant pentru a evalua trasabilitatea conform CLSI EP32-R.¹⁶ Standardele secundare au inclus concentrații cuprinse între 1,80 și 6,60 log₁₀ UI/ml.

Trasabilitate la primul Standard internațional al OMS folosind plasmă

Concentrațiile testate pentru primul Standard internațional al OMS pentru CMV au fost cuprinse între 2,18 și 4,70 log₁₀ UI/ml. Panelurile OMS pentru plasmă, standardele secundare, controalele testului și calibratoarele testului s-au recuperat conform așteptărilor în intervalul liniar al testului, după cum se poate observa din Figura 11.

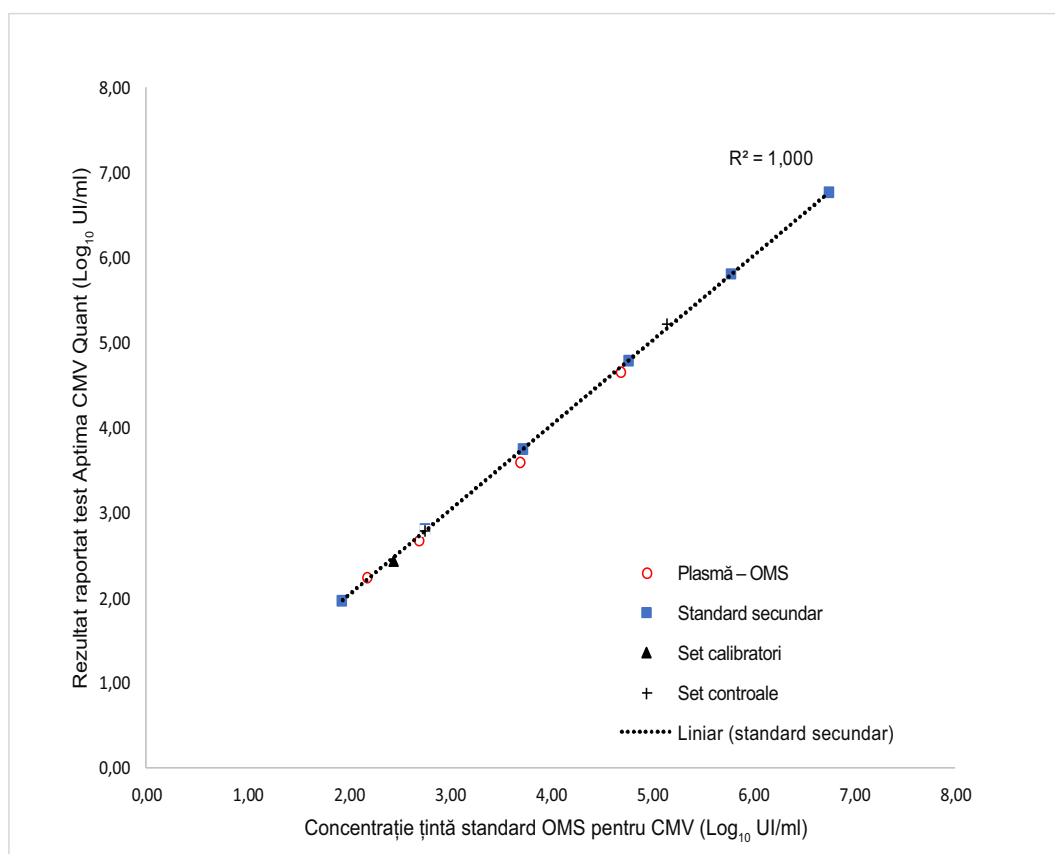


Figura 11. Trasabilitate între concentrațiile țintă ale primului Standard internațional al OMS pentru CMV și concentrațiile raportate în testul Aptima CMV Quant (standard OMS diluat în plasmă)

Trasabilitate la primul Standard internațional al OMS folosind sânge integral

Concentrațiile testate pentru primul Standard internațional al OMS pentru CMV în sânge integral au fost cuprinse între 2,70 și 4,70 \log_{10} UI/ml. Panelurile de sânge integral cu standardele OMS, standardele secundare, substanțele de control ale testului și calibratorii testului au fost recuperate conform așteptărilor, în intervalul liniar al testului, după cum se poate vedea pe Figura 12.

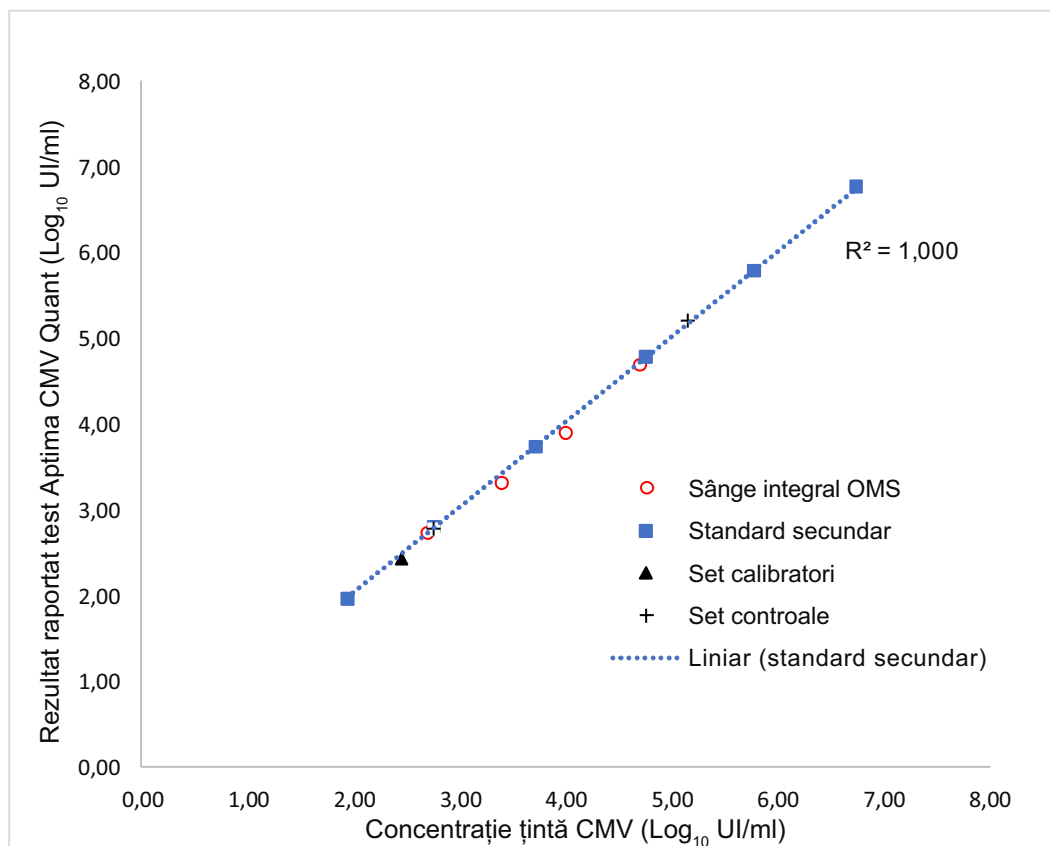


Figura 12. Trasabilitate între concentrațiile țintă ale primului Standard internațional al OMS pentru CMV și concentrațiile raportate în testul Aptima CMV Quant (standard OMS diluat în sânge integral)

Precizie

Plasmă

Pentru evaluarea preciziei, a fost realizat un panel cu 6 membri prin diluarea eșantioanelor clinice pozitive la CMV sau cu CMV de cultură, în plasmă negativă la CMV. Panelul a fost testat de trei operatori, utilizând trei loturi de reactivi pe trei sisteme Panther, în decurs de 20 de zile de testare sau mai multe. Fiecare operator a efectuat două rulări pe zi și fiecare membru al panelului a fost testat în duplicat în fiecare rulare. Studiul a fost conceput și analizat în conformitate cu recomandările CLSI EP-05-A3.¹⁷

Tabelul 16 arată precizia rezultatelor testului (exprimată în \log_{10} UI/ml) între instrumente, între operatori, între loturi de reactivi, între execuții, între zile, în cadrul execuțiilor și per total. Variabilitatea totală s-a datorat în principal variabilității din cadrul rulării (adică datorită erorii aleatorii).

Tabelul 16: Precizia testului Aptima CMV Quant în plasmă

N	Concentrație medie (\log_{10} UI/ml)	Între loturi SD	Între instrumente SD	Între operatori SD	Între zile SD	Între execuții SD	În cadrul execuției SD	Total SD
108	2,28	0,02	0,04	0,00	0,00	0,06	0,16	0,18
108	2,82	0,06	0,00	0,00	0,04	0,07	0,11	0,14
108	3,49	0,07	0,00	0,01	0,06	0,06	0,11	0,15
108	4,53	0,04	0,02	0,04	0,00	0,07	0,07	0,11
108	5,57	0,06	0,00	<0,001	0,04	0,02	0,09	0,12
108	6,67	0,06	0,03	0,00	0,00	0,00	0,10	0,12

SD = deviație standard

Notă: Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. Când se întâmplă acest lucru, SD este afișată ca 0.

Sânge integral

Pentru evaluarea preciziei, a fost realizat un panel cu 6 membri prin diluarea eșantioanelor clinice pozitive la CMV sau îmbogățite cu CMV de cultură în sânge integral negativ la CMV. Panelul a fost testat de trei operatori, utilizând trei loturi de reactivi pe trei sisteme Panther, în decurs de 20 de zile de testare sau mai multe. Fiecare operator a efectuat două rulări pe zi și fiecare membru al panelului a fost testat în duplicat în fiecare rulare.

Tabelul 17 arată precizia rezultatelor testului (exprimată în \log_{10} UI/ml) între instrumente, între operatori, între loturi, între execuții, între zile, în cadrul execuțiilor și per total. Variabilitatea totală s-a datorat în principal variabilității din cadrul rulării (adică datorită erorii aleatorii).

Tabelul 17: Precizia testului Aptima CMV Quant în sânge integral

N	Concentrație medie (log ₁₀ UI/ml)	Între loturi SD	Între instrumente SD	Între operatori SD	Între zile SD	Între execuții SD	În cadrul execuției SD	Total SD
108	2,78	0,00	0,01	0,05	0,00	0,08	0,14	0,17
108	3,38	0,03	0,00	0,04	0,00	0,00	0,13	0,14
108	3,95	0,06	0,00	0,07	0,05	0,05	0,13	0,18
108	4,76	0,03	0,01	0,08	0,00	0,07	0,12	0,16
108	5,64	0,01	0,00	0,07	0,00	0,00	0,11	0,13
108	6,74	0,03	0,00	0,05	0,00	0,04	0,09	0,12

SD = deviație standard

Notă: Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. Când se întâmplă acest lucru, SD este afișată ca 0.

Substanțe cu potențial de interferență

A fost evaluată sensibilitatea testului Aptima CMV Quant la interferența generată de nivelurile ridicate de substanțe endogene, de anticoagulante și de medicamente prescrise în mod obișnuit pacienților cu transplant. Concentrațiile de testare pentru fiecare dintre substanțele de interferență au fost selectate pe baza referințelor bibliografice disponibile și a orientărilor furnizate de CLSI EP07¹⁸ și EP37¹⁹. Au fost testate probele de plasmă negative la CMV și probele îmbogățite cu CMV la o concentrație de 2,22 log₁₀ UI/ml și 3,30 log₁₀ UI/ml. Probele de sânge integral negative la CMV și probele îmbogățite cu CMV la o concentrație de 2,72 și 4,00 log₁₀ UI/ml de ADN CMV au fost testate pentru hemoglobină

Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului în probele de plasmă în prezența albuminei (60 mg/ml), a hemoglobinei (10 mg/ml), a trigliceridelor (15 mg/ml), a bilirubinei neconjugate (0,4 mg/ml) sau a ADN-ului genomic uman (2 μg/ml). Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului în probele de sânge integral îmbogățite cu 100 mg/ml de hemoglobină.

Eșantioanele clinice de plasmă de la pacienții cu niveluri ridicate de substanțe specificate sau de la pacienții cu afecțiunile enumerate în Tabelul 18 au fost testate cu testul Aptima CMV Quant. Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului.

Tabelul 18: Tipuri de eșantioane clinice testate

	Tipuri de eșantioane clinice	Numărul de eșantioane clinice testate
1	Anticorp antinuclear (ANA)	10
2	Lupus eritematos sistemic (LES)	10
3	Rheumatoid arthritis (RA) [Artrita reumatoidă (AR)]	10

Nu s-a observat nicio interferență în performanța testului în prezența substanțelor exogene enumerate în Tabelul 19 la concentrații de cel puțin trei ori mai mari decât C_{max} a medicamentelor în plasmă umană.

Tabelul 19: Substanțe exogene

Grup de substanțe exogene	Substanțe exogene testate
1	Cefotetan, clavulanat de potasiu, ticarcilină disodică, vancomicină
2	Piperacilin
3	Sulfametoxazol
4	Tazobactam sodic, trimetoprim, fluconazol
5	Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, valaciclovir, aciclovir, letermovir
6	Azatioprina, ciclosporină, micofenolat mofetil, acid micofenolic
7	Sirolimus, tacrolimus, prednison, everolimus
8	Citrat de sodiu, EDTA, heparină

Specificitate

Specificitatea a fost determinată prin testarea a 780 de eșantioane clinice negative la CMV, congelate. Specificitatea a fost calculată ca procentaj al probelor negative la CMV cu rezultatele „Not Detected” („Nedetecat”) versus numărul total de probe testate pentru fiecare tip de probă.

ADN-ul CMV nu a fost detectat în 389 de probe pentru plasmă și în 390 de probe pentru sânge integral. Specificitatea a fost de 99,7% (389/390, CI 95%: 98,6-100%) pentru plasmă și 100% (390/390, 95% CI: 99,3-100%). Specificitatea combinată a testului Aptima CMV Quant pentru plasmă și sânge integral a fost de 99,9% (779/780, 95% CI: 99,3-100%).

Tabelul 20: Specificitate în eșantioane de plasmă și sânge integral

	Plasmă	Sânge integral	Plasmă și sânge integral
Replicări valide (n)	390	390	780
Nedetecat	389	390	779
Specificitate	99,7%	100%	99,9%
(95% CI)	(98,6-100)	(99,3-100)	(99,3-100)

CI = interval de încredere

Specificitatea analitică

Potențiala reactivitate încrucișată la agenții patogeni enumerați în Tabelul 21 a fost evaluată în plasma umană negativă la CMV în prezența sau în absența a 2,2 log₁₀ UI/ml și 3,3 log₁₀ UI/ml de CMV. Trei paraziți sanguini găsiți în probe de sânge integral au fost, de asemenea, evaluați în sânge integral negativ la CMV, în prezența sau în absența a 2,7 log₁₀ UI/ml și 4,0 log₁₀ UI/ml de CMV. Agenții patogeni au fost testați la cea mai mare concentrație disponibilă. Nu a fost observată nicio reactivitate încrucișată sau interferență.

Tabelul 21: Agenți patogeni testați pentru specificitatea analitică

Microorganism/Agent patogen	Concentrație	Microorganism/Agent patogen	Concentrație
Adenovirus tip 4	1.886 TCID50/ml ^a	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1.000.000 CFU/ml
Poliomavirus BK	1.000.000 cp/ml ^b	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul Epstein-Barr	1.000.000 cp/ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul hepatitei B	1.000.000 IU/ml ^c	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul hepatitei C	1.000.000 cp/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul Herpes simplex de tip 1	1.428.571 TCID50/ml	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium	1.000.000 CFU/ml
Virusul Herpes simplex de tip 2	147.143 TCID50/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.000.000 CFU/ml
HIV-1 subtip B	1.000.000 cp/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul herpetic uman 6A	1.000.000 cp/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul herpetic uman 7	1.428.571 TCID50/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul herpetic uman 8	1.000.000 cp/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1.000.000 CFU/ml
Metapneumovirus uman	192.857 TCID50/ml	<i>Aspergillus niger</i>	485.000 CFU/ml
Papilomavirus uman de tip 18	1.000.000 cp/ml	<i>Candida albicans</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul paragripal uman	944 TCID50/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1.000.000 CFU/ml
Virusul gripei	3.857 TCID50/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1.000.000 celule/ml
Rinovirus	7.257 TCID50/ml	<i>Leishmania major</i> *	1.000.000 celule/ml
Virusul varicelo-zosterian	1.000.000 cp/ml	<i>Babesia microti</i> *	1.000.000 celule/ml
Virusul Zika	29.286 TCID50/ml	<i>Plasmodium falciparum</i> *	1.000.000 celule/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000.000 CFU/ml ^d		
<i>Clostridium perfringens</i>	1.000.000 CFU/ml		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.000.000 CFU/ml		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1.000.000 CFU/ml		
<i>Escherichia coli</i>	1.000.000 CFU/ml		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.000.000 CFU/ml		
<i>Listeria monocytogenes</i>	1.000.000 CFU/ml		

^aTCID50/ml = unități cultură tisulară doză infecțioasă per ml

^bcp/ml = copii virale pe ml

^cIU/ml = unități internaționale per ml

^dCFU/ml = unități formatoare de colonii per ml

*Testat cu tipul de probă de sânge integral

Diluarea probei de plasmă utilizând controlul negativ Aptima CMV (1:3)

Pentru a evalua acuratețea cuantificării ADN-ului CMV în probele de plasmă diluate cu controlul negativ Aptima CMV, probele cu concentrații distribuite în intervalul liniar au fost diluate 1:3 cu controlul negativ Aptima CMV (240 ul de probă combinată cu 480 ul de control negativ Aptima CMV). Eșantioanele pure și diluate au fost testate în triplicat. Testarea a fost efectuată utilizând un singur lot de reactivi pe un sistem Panther cu două loturi de control negativ Aptima CMV. Diferența dintre rezultatele testului pur și ale celui diluat a fost calculată pentru fiecare set de probe, după cum se arată în Tabelul 22. Concentrațiile probelor au fost recuperate cu precizie în probele diluate, după încorporarea factorului de diluție.

Tabelul 22: Repetabilitatea eșantioanelor clinice de plasmă diluate în control negativ

Eșantion de plasmă în stare pură Concentrație medie raportată (log ₁₀ UI/ml) n=3	Eșantion de plasmă diluată Concentrație medie raportată (log ₁₀ UI/ml) n=6	Diferență (log ₁₀ UI/ml)
2,30	2,42 ^a	0,12
2,50	2,60	0,11
3,03	3,02	-0,01
3,46	3,45	-0,01
3,29	3,29	0,00
4,64	4,43	-0,21
5,32	5,31	-0,01
6,43	6,44	0,01
6,91 ^b	6,95	0,05
>ULoQ ^c	7,41 ^d	n/a

^aRezultat obținut din două replicări. Patru rezultate au fost „Detectate”, dar nu a fost cuantificate.

^bRezultat obținut din două replicări. Un rezultat a fost „Detectat”, dar nu a fost cuantificat deoarece era >ULoQ.

^cTrei rezultate au fost „Detectate”, dar nu cuantificate deoarece erau >ULoQ.

^dRezultat obținut din patru replicări. Două rezultate au fost „Detectate”, dar nu au fost cuantificate deoarece erau >ULoQ.

Confirmarea LoD și LLoQ utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV diluat în substanța de control negativă Aptima CMV

LoD și LLoQ ale testului Aptima CMV Quant au fost confirmate utilizând primul Standard internațional al OMS pentru CMV (Cod NIBSC 09/162) în plasmă, diluat 1:3 folosind controlul negativ Aptima CMV. Probele au fost preparate din plasmă umană negativă la CMV, cu concentrații CMV de 90, 105, 120, 135, 150 și 165 UI/ml. Fiecare panou a fost diluat 1:3 în controlul negativ Aptima CMV chiar înainte de testare, la concentrații finale de aproximativ 30, 35, 40, 45, 50 și 55 UI/ml. Un total de 60 de replicări pentru fiecare membru al panelului au fost testate cu un lot de reactiv pe parcursul a trei zile. Eroarea totală a fost estimată utilizând modelul Westgard: Eroare totală (TE) = |abatere| + 2SD. Toate probele cu o concentrație de ≥ 45 UI/ml au avut $\geq 95\%$ detecție și eroare totală (ET) de $\leq 1 \log_{10}$ UI/ml, după cum se arată în Tabelul 23. Acest lucru confirmă LLoQ pentru CMV cu probe diluate cu control negativ.

Tabelul 23: LoD și LLoQ ale probelor de plasmă diluate 1:3 folosind controlul negativ

N	% Detectat	Concentrația țintă după diluarea 1:3 (UI/ml)	Concentrația țintă după diluarea 1:3 (\log_{10} UI/ml)	Aptima CMV Quant pentru eșantionul diluat (\log_{10} UI/ml)	SD (\log_{10} UI/ml)	Abatere (\log_{10} UI/ml)	TE calculat (\log_{10} UI/ml)
60	98,3%	45	1,65	1,73	0,22	0,08	0,53

Transferul

Contaminarea la transfer a fost evaluată pentru sistemul Panther folosind plasma ca tip de probă, utilizând alte teste cu încărcătura virală (testul Aptima HIV-1 Quant Dx, testul Aptima HCV Quant, testul Aptima HBV Quant). Nu a fost observată nicio contaminare la transfer în testele anterioare. Pentru a stabili dacă sistemul Panther minimizează riscul rezultatelor fals pozitive provenite din contaminarea la transfer pentru tipul de probe cu sânge integral, a fost efectuat un studiu folosind paneluri îmbogățite pe trei sisteme Panther. Transferul a fost evaluat utilizând probe de sânge integral îmbogățite cu ADN CMV de titru ridicat ($6 \log_{10}$ UI/ml), intercalate între probe negative la CMV, într-un model de tablă de șah. Testele au fost efectuate pe parcursul a douăsprezece cicluri. Rata globală de transfer a fost de 0,24 % (1/423).

Corelația metodelor

Acest studiu a fost conceput în conformitate cu CLSI EP09c.¹⁹

Corelația metodelor pentru plasmă

Performanța testului Aptima CMV Quant a fost evaluată în raport cu testul de comparație CMV, prin testarea eșantioanelor clinice nediluate de la pacienți pozitivi la CMV și a eșantioanelor pretestate realizate din diverse tulpini de virus de cultură, aparținând tuturor celor patru genotipuri, îmbogățite în plasmă EDTA negativă a donatorului individual. Un total de 160 eșantioane clinice și 115 eșantioane pretestate din intervalul liniar comun pentru ambele teste a fost utilizat pentru regresia Deming, așa cum se arată în Figura 13.

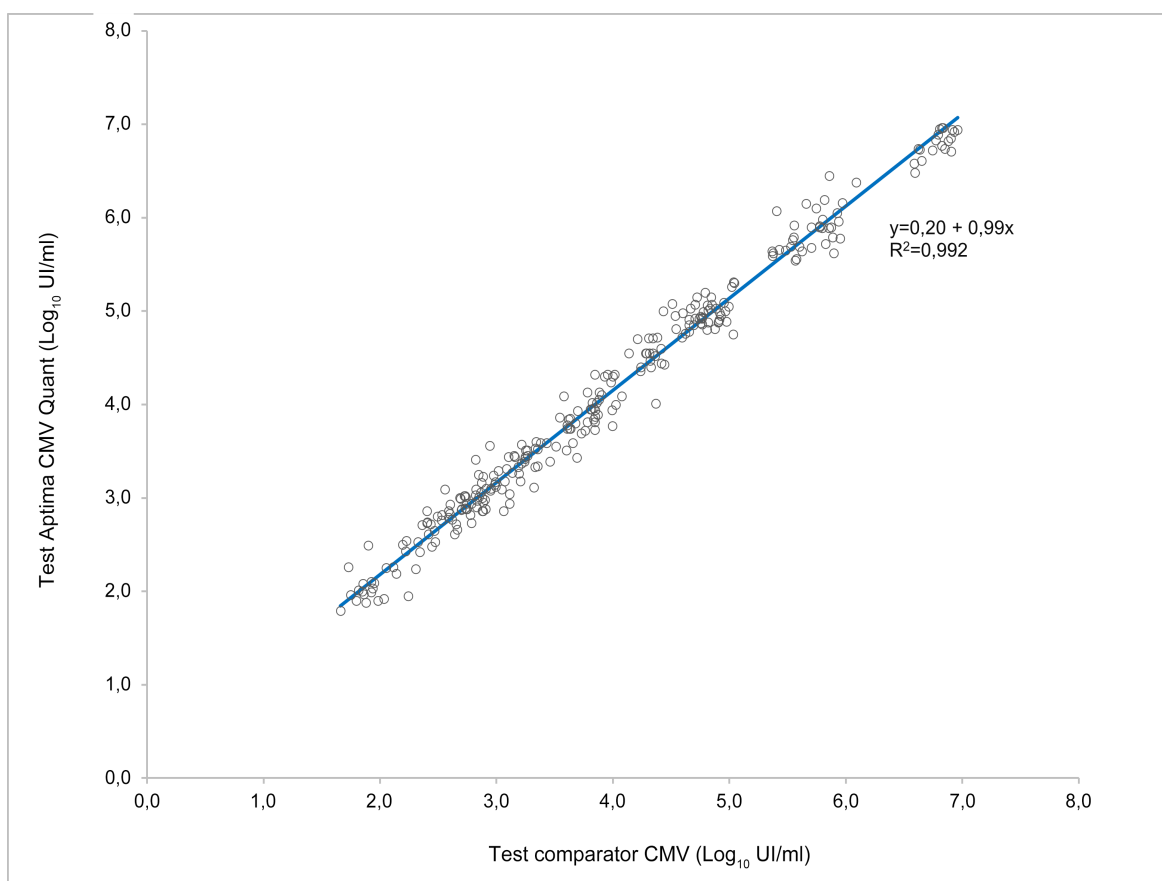


Figura 13. Corelația dintre încărcătura virală CMV în testul Aptima CMV Quant și un test comparator CMV pe probe de plasmă de testare

Corelația metodelor pentru sânge integral

Performanța testului Aptima CMV Quant a fost evaluată în raport cu testul de comparație CMV, prin testarea eșantioanelor clinice nediluate de la pacienți pozitivi la CMV și a eșantioanelor pretestate realizate din diverși viruși de cultură, îmbogățiti în plasmă EDTA negativă a donatorului individual. Un total de 159 eșantioane clinice și 83 eșantioane pretestate din intervalul liniar comun pentru ambele teste a fost utilizat pentru regresia Deming, așa cum se arată în Figura 14.

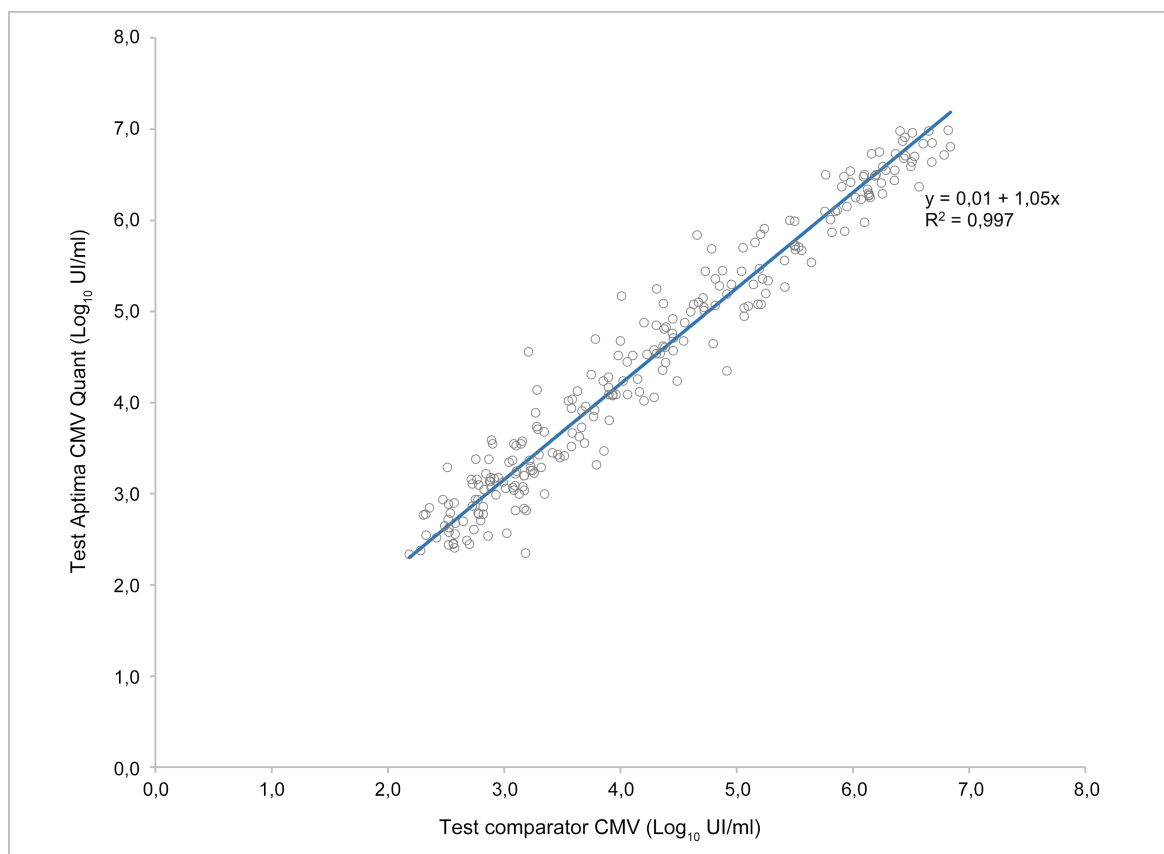


Figura 14. Corelația dintre încărcătura virală CMV în testul Aptima CMV Quant și un test comparator CMV pe probe de sânge integral de testare

Reproductibilitate

Reproductibilitatea în eșantioane de plasmă

Reproductibilitatea testului Aptima CMV Quant în plasmă a fost evaluată în trei centre externe. Doi operatori au efectuat testarea la fiecare centru. Fiecare operator a efectuat o procesare pe zi pe parcursul a 5 zile, folosind un lot de reactivi pe parcursul testării. Fiecare rulare a avut trei replicări ale fiecărui membru al panelului.

Reproductibilitatea a fost testată utilizând membri ai panelului pregătiți prin diluarea eșantioanelor clinice pozitive la CMV sau cu CMV de cultură în plasmă EDTA negativă la CMV. Concentrațiile de ADN CMV s-au înscris în intervalul liniar al testului.

Tabelul 24 prezintă reproductibilitatea și precizia rezultatelor testelor pentru fiecare membru pozitiv al panelului, între centre, între operatori, între zile, între execuții, în cadrul execuțiilor și per total. Coeficientul de variație a fost calculat folosind următoarea ecuație, unde σ^2 este varianța de referință a datelor după transformarea \log_{10} .

$$\%CV = 100 \times \sqrt{10^{\sigma^2 \times \ln(10)} - 1}$$

Tabelul 24: Reproductibilitatea nivelului ADN-ului CMV pentru testul Aptima CMV Quant pe sistemul Panther pentru membrii pozitivi ai panelului în plasmă

N	Media observată		Contribuția la variația totală SD (%CV ²)					Variația totală SD (%CV)
	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	Între centre	Între operatori	Între zile	Între execuții	În cadrul execuțiilor	
90	198,33	2,26	0,05 (11,19)	0,00 (0)	0,06 (12,94)	0,00 (0)	0,17 (39,59)	0,18 (43,68)
90	603,27	2,76	0,02 (3,99)	<0,01 (2,22)	0,07 (15,68)	0,04 (10,25)	0,12 (27,04)	0,14 (33,67)
90	2.428,54	3,36	0,06 (12,83)	0,00 (0)	0,09 (21,42)	0,06 (12,83)	0,11 (24,69)	0,16 (38,27)
90	27.623,02	4,42	0,07 (15,98)	0,00 (0)	0,04 (9,29)	0,06 (13,85)	0,08 (19,38)	0,13 (30,63)
90	284.107,74	5,44	0,07 (15,58)	0,00 (0)	0,04 (10,22)	0,00 (0)	0,09 (21,66)	0,12 (28,90)
90	3.821.364,62	6,57	0,08 (19,12)	0,00 (0)	0,06 (14,22)	0,02 (4,02)	0,08 (17,45)	0,13 (30,25)

%CV = coeficient de variație log-normal, SD = deviație standard (log₁₀ UI/ml)

Notă: Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și %CV sunt afișate ca 0.

Reproductibilitatea în probele de sânge integral

Reproductibilitatea testului Aptima CMV Quant în sânge integral a fost evaluată în trei centre externe. Doi operatori au efectuat testarea la fiecare centru. Fiecare operator a efectuat o procesare pe zi pe parcursul a 5 zile, folosind un lot de reactivi pe parcursul testării. Fiecare rulare a avut trei replicări ale fiecărui membru al panelului.

Reproductibilitatea a fost testată utilizând membri ai panelului pregătiți prin diluarea eșantioanelor clinice pozitive la CMV sau cu CMV de cultură în sânge integral EDTA negativ la CMV. Concentrațiile de ADN CMV s-au înscris în intervalul liniar al testului.

Tabelul 25 prezintă reproductibilitatea și precizia rezultatelor testelor pentru fiecare membru pozitiv al panelului între centre, între operatori, între zile, între execuții, în cadrul execuțiilor și per total, excluzând un rezultat cu deviație extremă (0,2%, 1/533). Coeficientul de variație a fost calculat folosind următoarea ecuație, unde σ^2 este varianța de referință a datelor după transformarea \log_{10} .

$$\%CV = 100 \times \sqrt{10^{\sigma^2 \times \ln(10)} - 1}$$

Pentru toți membrii panelului pozitivi la CMV și negativi la CMV, valorile concordanței au fost de 100%.

Tabelul 25: Reproductibilitatea nivelului ADN-ului CMV pentru testul Aptima CMV Quant pe sistemul Panther pentru membrii pozitivi ai panelului în sânge integral

N	Media observată		Contribuția la variația totală SD (%CV ²)					Variația totală SD (%CV)
	UI/ml	Log ₁₀ UI/ml	Între centre	Între operatori	Între zile	Între execuții	În cadrul execuțiilor	
89	604,32	2,73	0,00 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,11 (25,39)	0,18 (43,23)	0,21 (51,32)
89	2.188,59	3,32	<0,01 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,07 (15,25)	0,11 (25,34)	0,13 (29,83) ^a
89	7.830,84	3,87	0,04 (8,75)	0,04 (8,16)	0,00 (0)	0,08 (17,71)	0,13 (30,28)	0,16 (37,70)
88	48.897,12	4,66	0,03 (7,11)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,10 (22,47)	0,11 (24,99)	0,15 (34,89)
88	375.626,91	5,56	0,04 (9,59)	0,04 (9,96)	0,00 (0)	0,05 (12,04)	0,09 (21,18)	0,12 (28,34)
89	4.609.046,44	6,64	0,08 (18,15)	0,00 (0)	0,05 (11,42)	0,03 (6,32)	0,10 (22,74)	0,14 (32,39)

%CV = coeficient de variație log-normal, SD = deviație standard (\log_{10} UI/ml)

Notă: Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și %CV sunt afișate ca 0.

^aRezultatul variației totale excluzând deviația extremă care ar putea fi rezultatul unei probleme de pregătire a probei.

Performanța clinică

Concordanța clinică

Studiul de performanță clinică a fost conceput pentru a evalua concordanța clinică dintre testul Aptima CMV Quant și un test comparator aprobat. În timpul studiului prospectiv desfășurat în cadrul a opt centre clinice, au fost colectate eșantioane de plasmă de la beneficiarii de transplant de organe solide (SOTR) și de la beneficiarii de transplant de celule stem hematopietice (HSCTR) supuși monitorizării CMV în practica clinică de rutină. În plus, au fost obținute probe reziduale congelate de la SOTR și HSCTR, de la furnizori de eșantioane clinice.

Dintre cei 88 de subiecți care au fost înscriși în studiul prospectiv, șase subiecți nu au putut fi evaluați din cauza retragerii (n = 5) sau a faptului că nu au avut rezultate valide ale probei cu testul Aptima CMV Quant și testul aprobat (n = 1). Tabelul 26 prezintă caracteristicile demografice și clinice de referință ale celor 82 de subiecți evaluabili.

Tabelul 26: Demografia și caracteristicile clinice de referință ale subiecților evaluabili, per total și în funcție de tipul de transplant

Caracteristici	SOTR	HSCTR	Toți	
Total, N	62	20	82	
Sex, n (%)	Bărbați	28 (45,2)	14 (70,0)	42 (51,2)
	Femei	34 (54,8)	6 (30,0)	40 (48,8)
Vârsta (ani)	Medie ± (SD)	52,1 ± (12,93)	51,9 ± (14,60)	52,1 ± (13,27)
	Median	53,0	54,5	54,0
	Minim	20	22	20
	Maxim	81	69	81
Etnie, n (%)	Hispanici sau latino-americieni	2 (3,2)	3 (15,0)	5 (6,1)
	Alții decât hispanici sau latino-	41 (66,1)	17 (85,0)	58 (70,7)
	Necunoscut	19 (30,6)	0 (0)	19 (23,2)
Rasă, n (%)	Amerindieni sau nativi din Alaska	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Asiatice	1 (1,6)	1 (5,0)	2 (2,4)
	De culoare sau afro-americieni	17 (27,4)	0 (0)	17 (20,7)
	Nativi din Hawaii/insulele	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Alb	37 (59,7)	18 (90,0)	55 (67,1)
	Altele	0 (0)	1 (5,0)	1 (1,2)
	Necunoscut	7 (11,3)	0 (0)	7 (8,5)
Tipul de organ, n (%)	Rinichi	25 (40,3)	--	--
	Ficat	15 (24,2)	--	--
	Plămân	10 (16,1)	--	--
	Inimă	12 (19,4)	--	--

Tabelul 26: Demografia și caracteristicile clinice de referință ale subiecților evaluabili, per total și în funcție de tipul de transplant (*continuare*)

Caracteristici		SOTR	HSCTR	Toți
Tipul de celule stem, n (%)	Alogen	--	18 (90,0)	--
	Autolog	--	2 (10,0)	--
Statut serologie CMV, n (%)	Donator pozitiv/Beneficiar negativ	34 (54,8)	3 (15,0)	37 (45,1)
	Donator negativ/Beneficiar pozitiv	6 (9,7)	8 (40,0)	14 (17,1)
	Donator pozitiv/Beneficiar pozitiv	22 (35,5)	9 (45,0)	31 (37,8)
Cu terapie antivirală CMV, n		50 (80,6)	13 (65,0)	63 (76,8)
Zile cu terapie antivirală CMV până la înscriere				
n		41	12	53
Medie		13,6	13,3	13,5
Median		11	9,5	11
Minim		1	1	1
Maxim		47	45	47

HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SD = deviație standard, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

În cadrul studiului prospectiv, au fost recoltate 365 de probe de plasmă de la 82 de subiecți evaluabili. În plus, au fost obținute 261 de probe reziduale congelate de la furnizori de eșantioane clinice. Din cele 626 de probe clinice de plasmă (și anume, probele colectate în cadrul studiului prospectiv și probele reziduale congelate combinate), 597 de probe clinice de plasmă asociate (și anume, cu un rezultat valid atât la testul Aptima CMV Quant, cât și la testul aprobat) au fost incluse în analizele de concordanță. Din cele 597 de probe clinice asociate, 339 de probe au fost colectate în cadrul studiului prospectiv, iar 258 au fost probe reziduale congelate. Separat, au fost efectuate analize de concordanță pe 181 de probe asociate recoltate de la subiecți după ce aceștia au inițiat terapia antivirală CMV ca parte a îngrijirii lor de rutină în timpul studiului prospectiv.

Tabelul 27 prezintă analiza concordanței și procentul de concordanță între testul Aptima CMV Quant și testul aprobat la diferite praguri (global și în funcție de grupul de transplant). Analiza concordanței la diferite intervale de încărcare virală (global și în funcție de grupul de transplant) este prezentată în Tabelul 28. Au fost observate discrepanțe pentru patru dintre cele 597 rezultate globale, vizând mai mult decât categoria imediat adiacentă, dintre aceste 3 provenind de la HSCTR.

Tabelul 27: Analiza concordanței și procentul de concordanță la diferite praguri (global și în funcție de grupul de transplant)

Transplant Prag grup	N ^a	Rezultate comparator ^b și Aptima CMV Quant				PPA %(n/N) [95% CI] ^c	NPA % (n/N) [95% CI] ^c
		Comp [≥] ACMV [≥]	Comp ^{<} ACMV [≥]	Comp ^{<} ACMV ^{<}	Comp [≥] ACMV ^{<}		
Global							
TND	597	427	13	136	21	95,3 (427/448) [92,9, 96,9]	91,3 (136/149) [85,6, 94,8]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml (137 UI/ml) ^d	597	252	48	295	2	99,2 (252/254) [97,2, 99,8]	86,0 (295/343) [81,9, 89,3]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	597	158	37	397	5	96,9 (158/163) [93,0, 98,7]	91,5 (397/434) [88,5, 93,8]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	597	93	20	483	1	98,9 (93/94) [94,2, 99,8]	96,0 (483/503) [93,9, 97,4]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	597	45	12	540	0	100 (45/45) [92,1, 100]	97,8 (540/552) [96,2, 98,8]
SOTR							
TND	403	295	9	85	14	95,5 (295/309) [92,5, 97,3]	90,4 (85/94) [82,8, 94,9]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml (137 UI/ml) ^d	403	197	26	178	2	99,0 (197/199) [96,4, 99,7]	87,3 (178/204) [82,0, 91,2]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	403	129	25	245	4	97,0 (129/133) [92,5, 98,8]	90,7 (245/270) [86,7, 93,6]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	403	78	16	308	1	98,7 (78/79) [93,2, 99,8]	95,1 (308/324) [92,1, 96,9]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	403	41	10	352	0	100 (41/41) [91,4, 100]	97,2 (352/362) [95,0, 98,5]
HSCTR							
TND	194	132	4	51	7	95,0 (132/139) [90,0, 97,5]	92,7 (51/55) [82,7, 97,1]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml (137 UI/ml) ^d	194	55	22	117	0	100 (55/55) [93,5, 100]	84,2 (117/139) [77,2, 89,3]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	194	29	12	152	1	96,7 (29/30) [83,3, 99,4]	92,7 (152/164) [87,6, 95,8]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	194	15	4	175	0	100 (15/15) [79,6, 100]	97,8 (175/179) [94,4, 99,1]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	194	4	2	188	0	100 (4/4) [51,0, 100]	98,9 (188/190) [96,2, 99,7]

ACMV = test Aptima CMV Quant, CI = interval de încredere, Comp = test comparator, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopietice, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide, TND = țintă nedetectată

Note:

≥: Rezultatul este mai mare sau egal cu valoarea pragului dat

<: Rezultatul este mai mic decât valoarea pragului dat

PPA rezumă rezultatele mai mari sau egale cu pragul dat; NPA rezumă rezultatele mai mici decât pragul dat.

^a Numărul de probe clinice asociate (probe colectate în cadrul studiului prospectiv și probe congelate reziduale obținute de la furnizorii de eșantioane clinice, combinate).

^b test aprobat

^c Scor CI

^d LLoQ al unui test alternativ aprobat

Tabelul 28: Analiza concordanței la diferite intervale de încărcare virală (global și în funcție de grupul de transplant)

Grupul de transplant Rezultatul testului Aptima CMV	Rezultat test comparator ^b (log ₁₀ UI/ml)						
	Total ^a , N	TND	Detectat, <2,1	≥2,1 până la <2,7	≥2,7 până la <3,3	≥3,3 până la <3,9	≥ 3,9
Global							
Numărul total de probe asociate, N	597	149	194	91	69	49	45
TND	157	136	21	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	140	13	125	2	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	105	0	46	54	5	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	82	0	2 ^d	34	45	1	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	56	0	0	1 ^d	18	37	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	57	0	0	0	1 ^d	11	45
SOTR							
Numărul total de probe asociate, N	403	94	110	66	54	38	41
TND	99	85	14	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	81	9	70	2	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	69	0	26	39	4	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	60	0	0	25	34	1	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	43	0	0	0	15	28	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	51	0	0	0	1 ^d	9	41
HSCTR							
Numărul total de probe asociate, N	194	55	84	25	15	11	4
TND	58	51	7	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	59	4	55	0	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	36	0	20	15	1	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	22	0	2 ^d	9	11	0	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	13	0	0	1 ^d	3	9	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	6	0	0	0	0	2	4

HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide, TND = țintă nedetectată
^a Numărul de probe clinice asociate (probe recoltate în cadrul studiului prospectiv și probe reziduale congelate obținute de la furnizorii de eșantioane clinice, combinate).

^b Test aprobat

^c LLoQ al unui test alternativ aprobat

^d 4 din cele 597 de rezultate globale au fost observate ca fiind discrepante în mai mult decât categoria imediat adiacentă; 1 din cele 4 a provenit de la SOTR, iar 3 din cele 4 au provenit de la HSCTR. Din cele 2 HSCTR care au fost supuse testării cu un NAAT alternativ, 1 a fost în concordanță cu rezultatele testului Aptima CMV Quant.

Tabelul 29 prezintă analiza concordanței și procentul de concordanță la diferite praguri (global și în funcție de grupul de transplant) pentru probele colectate de la subiecți după ce aceștia au inițiat terapia antivirală CMV, ca parte a îngrijirii de rutină în cadrul studiului prospectiv. Analiza concordanței la diferite intervale de încărcătură virală, utilizând toate punctele de timp după inițierea tratamentului combinate (global și în funcție de grupul de transplant) este prezentată în Tabelul 30. Unul din 181 de rezultate globale au fost observate ca fiind discordante în mai multe categorii decât cele imediat adiacente, rezultatul observat aparținând grupului SOTR.

Tabelul 29: Analiza concordanței și procentul de concordanță la diferite praguri, utilizând toate punctele de timp după inițierea tratamentului combinate (global și în funcție de grupul de transplant)

Transplant Prag grup	N ^a	Rezultate comparator ^b și Aptima CMV Quant				PPA % (n/N) [95% CI] ^c	NPA % (n/N) [95% CI] ^c
		Comp≥ ACMV≥	Comp< ACMV≥	Comp< ACMV<	Comp≥ ACMV<		
Global							
TND	181	121	4	47	9	93,1 (121/130) [87,4, 96,3]	92,2 (47/51) [81,5, 96,9]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml (137 UI/ml) ^d	181	69	15	97	0	100 (69/69) [94,7, 100]	86,6 (97/112) [79,1, 91,7]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	181	42	9	129	1	97,7 (42/43) [87,9, 99,6]	93,5 (129/138) [88,1, 96,5]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	181	23	5	153	0	100 (23/23) [85,7, 100]	96,8 (153/158) [92,8, 98,6]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	181	12	3	166	0	100 (12/12) [75,8, 100]	98,2 (166/169) [94,9, 99,4]
SOTR							
TND	136	102	2	26	6	94,4 (102/108) [88,4, 97,4]	92,9 (26/28) [77,4, 98,0]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml (137 UI/ml) ^d	136	57	15	64	0	100 (57/57) [93,7, 100]	81,0 (64/79) [71,0, 88,1]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	136	34	8	93	1	97,1 (34/35) [85,5, 99,5]	92,1 (93/101) [85,1, 95,9]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	136	18	5	113	0	100 (18/18) [82,4, 100]	95,8 (113/118) [90,5, 98,2]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	136	10	3	123	0	100 (10/10) [72,2, 100]	97,6 (123/126) [93,2, 99,2]
HSCTR							
TND	45	19	2	21	3	86,4 (19/22) [66,7, 95,3]	91,3 (21/23) [73,2, 97,6]
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml	45	12	0	33	0	100 (12/12) [75,8, 100]	100 (33/33) [89,6, 100]
2,7 log ₁₀ UI/ml (500 UI/ml)	45	8	1	36	0	100 (8/8) [67,6, 100]	97,3 (36/37) [86,2, 99,5]
3,3 log ₁₀ UI/ml (1.800 UI/ml)	45	5	0	40	0	100 (5/5) [56,6, 100]	100 (40/40) [91,2, 100]
3,9 log ₁₀ UI/ml (7.943,3 UI/ml)	45	2	0	43	0	100 (2/2) [34,2, 100]	100 (43/43) [91,8, 100]

ACMV = test Aptima CMV Quant, CI = interval de încredere, Comp = test comparator, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, NPA = concordanță procentuală negativă, PPA = concordanță procentuală pozitivă, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide, TND = țintă nedetectată

Note:

- ≥: Rezultatul este mai mare sau egal cu valoarea pragului dat
- <: Rezultatul este mai mic decât valoarea pragului dat
- PPA rezumă rezultatele mai mari sau egale cu pragul dat; NPA rezumă rezultatele mai mici decât pragul dat.

^a Numărul de probe asociate care au fost recoltate de la subiecți care se aflau sub tratament antiviral CMV la înscriere sau care au inițiat tratamentul antiviral CMV în timpul studiului prospectiv.

^b Test aprobat

^c Scor CI

^d LLoQ al unui test alternativ aprobat

Tabelul 30: Analiza concordanței la diferite intervale de încărcătură virală, utilizând toate punctele de timp după inițierea tratamentului combinate (global și în funcție de grupul de transplant)

Grupul de transplant Rezultat Aptima CMV Quant	Rezultat test comparator ^b (log ₁₀ UI/ml)						
	Total ^a , N	TND	Detectat, <2,1	≥2,1 până la <2,7	≥2,7 până la <3,3	≥3,3 până la <3,9	≥ 3,9
Global							
Numărul total de probe asociate, N	181	51	61	26	20	11	12
TND	56	47	9	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	41	4	37	0	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	33	0	15	17	1	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	23	0	0	9	14	0	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	13	0	0	0	4	9	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	15	0	0	0	1 ^d	2	12
SOTR							
Numărul total de probe asociate, N	136	28	51	22	17	8	10
TND	32	26	6	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	32	2	30	0	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	30	0	15	14	1	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	19	0	0	8	11	0	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	10	0	0	0	4	6	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	13	0	0	0	1 ^d	2	10
HSCTR							
Numărul total de probe asociate, N	45	23	10	4	3	3	2
TND	24	21	3	0	0	0	0
Detectat, <2,1 log ₁₀ UI/ml ^c	9	2	7	0	0	0	0
≥2,1 până la <2,7 log ₁₀ UI/ml	3	0	0	3	0	0	0
≥2,7 până la <3,3 log ₁₀ UI/ml	4	0	0	1	3	0	0
≥3,3 până la <3,9 log ₁₀ UI/ml	3	0	0	0	0	3	0
≥3,9 log ₁₀ UI/ml	2	0	0	0	0	0	2

HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide, TND = țintă nedetectată

^a Numărul de probe asociate care au fost recoltate de la subiecți care se aflau sub tratament antiviral CMV la înscriere sau care au inițiat tratamentul antiviral CMV în timpul studiului prospectiv.

^b Test aprobat

^c LLoQ al unui test alternativ aprobat

^d 1 din 181 de rezultate globale au fost observate ca fiind discordante în mai multe categorii decât cele imediat adiacente.

Compararea metodelor

Studiul de comparare a metodelor a fost efectuat pentru a evalua performanța testului Aptima CMV Quant în comparație cu un test aprobat. În analizele de comparare a metodelor a fost inclus un total de 309 probe clinice CMV pozitive asociate, constând în 165 de probe recoltate în studiul prospectiv și 144 de probe reziduale congelate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste. În plus, un total de 105 probe pretestate au fost pregătite prin îmbogățirea cu virus CMV de cultură a plasmei EDTA negative la CMV-. Dintre acestea, 103 au fost în intervalul liniar comun pentru ambele teste. Probele pretestate au fost analizate separat.

Tabelul 31 prezintă estimările parametrilor regresiei Deming (\log_{10} UI/ml). Figura 15 până la Figura 18 prezintă regresia Deming a rezultatelor încărcăturii virale (\log_{10} UI/ml) obținute din testul Aptima CMV Quant și testul aprobat.

Tabelul 31: Estimări ale parametrilor regresiei Deming în funcție de tipul de eșantion și de grupul de transplant

Tipul probei	Grupul de transplant	Unitatea de încărcătură virală	Parametru	N ^a	Estimat	Metoda Jackknife ^b		Metoda Bootstrap ^c		r
						SE	95 % CI	SE	95 % CI	
Clinic	Global	\log_{10} UI/ml	Interceptare	309	0,20	0,038	(0,12, 0,27)	0,021	(0,15, 0,24)	0,97
			Pantă							
	SOTR	\log_{10} UI/ml	Interceptare	227	0,17	0,043	(0,09, 0,26)	0,025	(0,12, 0,22)	0,98
			Pantă							
	HSCTR	\log_{10} UI/ml	Interceptare	82	0,16	0,101	(-0,04, 0,36)	0,048	(0,07, 0,26)	0,95
			Pantă							
Pretestate	n/a	\log_{10} UI/ml	Interceptare	103	0,06	0,058	(-0,05, 0,18)	0,059	(-0,05, 0,18)	1,00
			Pantă							

CI = interval de încredere, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, r = coeficient de corelație, SE = eroare standard, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

^a Numărul de probe asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

^b Independență presupusă între toate probele; metoda jackknife utilizată pentru a estima SE și CI.

^c Probele clinice au fost ajustate pentru corelația în cadrul subiectului, utilizând metoda de reeșantionare bootstrap cu 500 de iterații; această metodă a fost utilizată și pentru probele pretestate, dar fără stratificare în funcție de subiect.

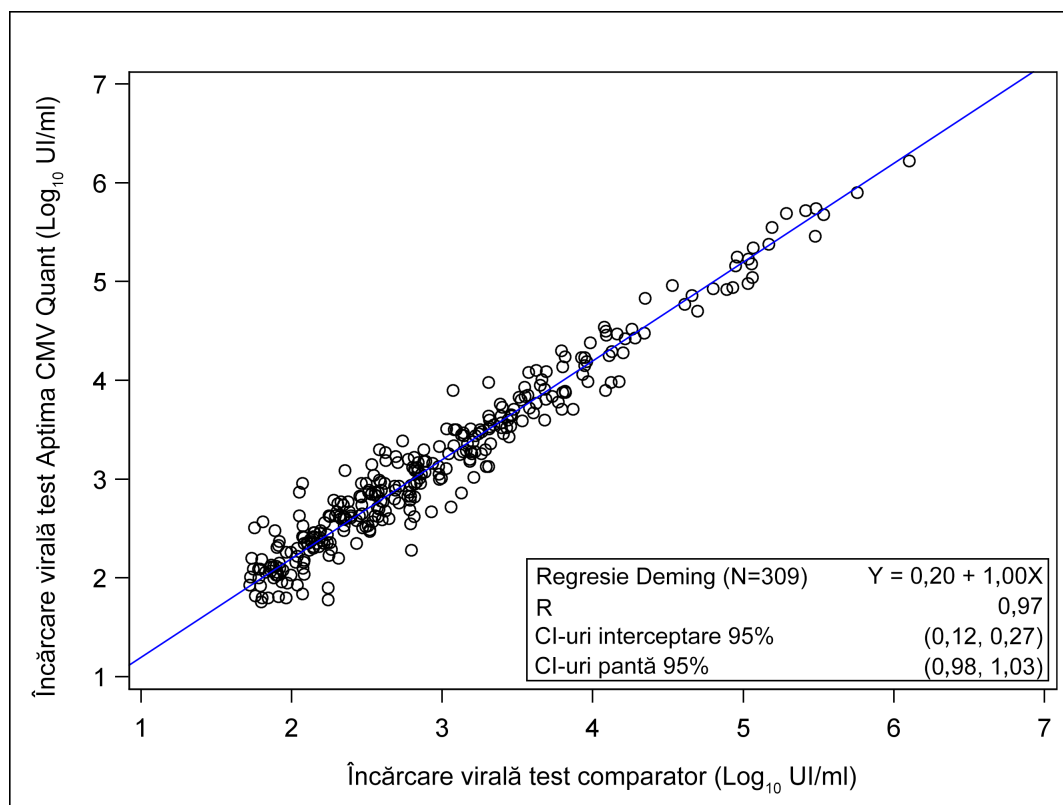


Figura 15. Diagrama de regresie liniară Deming (probe clinice: SOTR și HSCTR combinate)

CI = interval de încredere, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, R = coeficient de corelație, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

Note:

- Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.
- Modelul de regresie Deming presupune independența între toate probele; metoda jackknife este utilizată pentru estimarea CI.

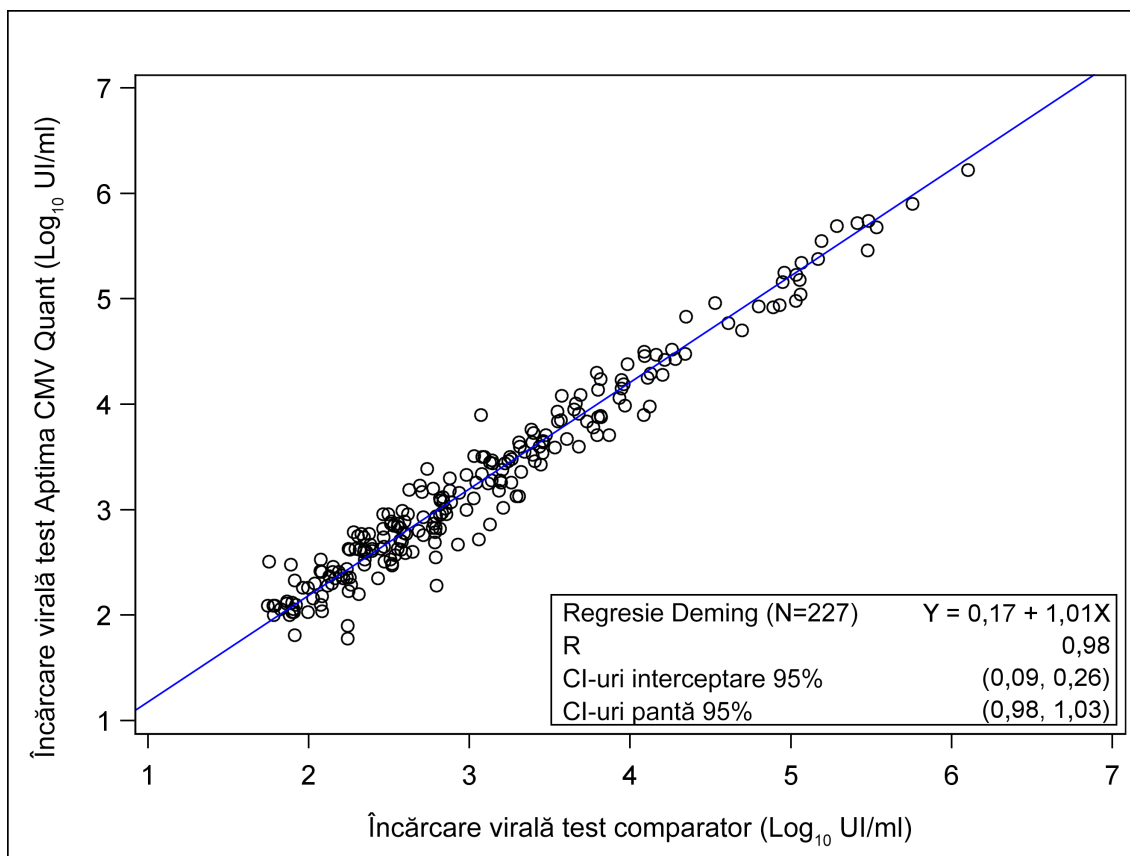


Figura 16. Diagrama de regresie liniară Deming a încărcăturii virale (probe clinice: numai SOTR)

CI = interval de încredere, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide, R = coeficient de corelație

Note:

- Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.
- Modelul de regresie Deming presupune independența între toate probele; metoda jackknife este utilizată pentru estimarea CI.

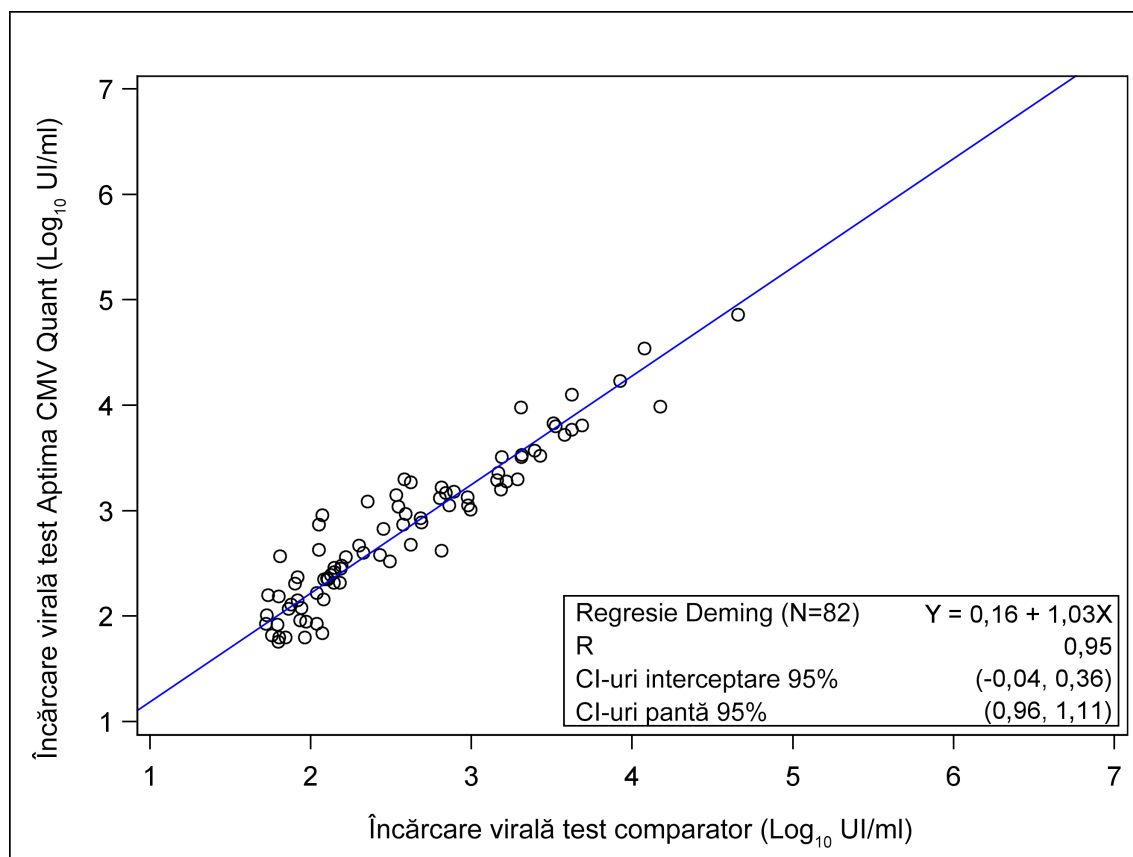


Figura 17. Diagrama de regresie liniară Deming a încărcăturii virale (probe clinice: numai HSCTR)

CI = interval de încredere, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, R = coeficient de corelație

Note:

- Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.
- Modelul de regresie Deming presupune independența între toate probele; metoda jackknife este utilizată pentru estimarea CI.

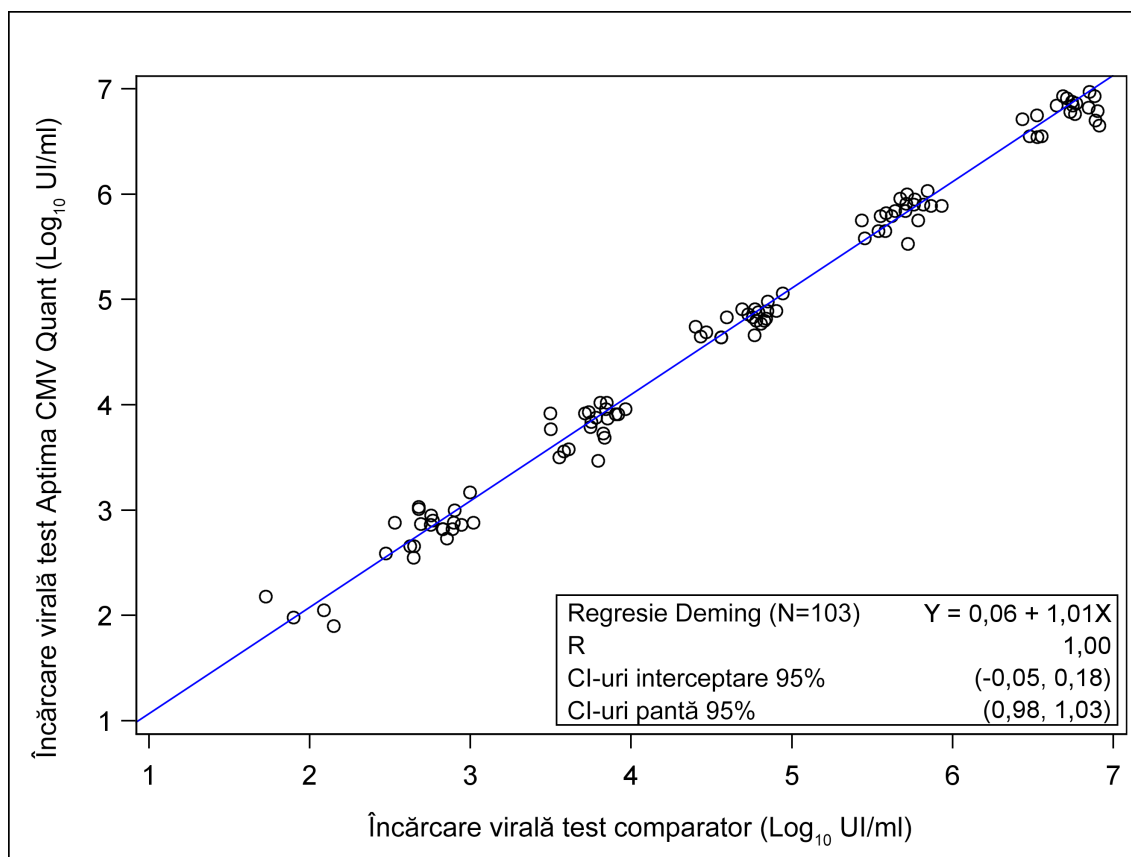


Figura 18. Diagrama de regresie liniară Deming a încărcăturii virale (probe pretestate)

CI = interval de încredere, R = coeficient de corelație

Note:

- Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.
- Modelul de regresie Deming presupune independența între toate probele; metoda jackknife este utilizată pentru estimarea CI.

Diferență medie a probelor asociate

Tabelul 32 de mai jos prezintă diferența medie a probelor asociate între testul Aptima CMV Quant și testul aprobat, la intervale de decizie reprezentative.

Tabelul 32: Media diferențelor asociate de încărcătură virală la intervalele de decizie reprezentative, în funcție de tipul de probă și de grupul de transplant

Tipul probei	Grupul de transplant	Intervale de decizie reprezentative ^a (log ₁₀ UI/ml)	Numărul total de probe asociate ^b (N)	Medie (SE)	95 % CI
Clinic	Global	Toate	254	0,20 (0,012)	(0,17, 0,22)
		≥2,1 până la <3,0	129	0,21 (0,018)	(0,18, 0,25)
		≥3,0 până la <4,0	87	0,19 (0,021)	(0,15, 0,23)
		≥4,0 până la <5,0	24	0,17 (0,039)	(0,09, 0,25)
		≥ 5,0	14	0,18 (0,037)	(0,10, 0,26)
	SOTR	Toate	199	0,18 (0,014)	(0,16, 0,21)
		≥2,1 până la <3,0	95	0,19 (0,021)	(0,14, 0,23)
		≥3,0 până la <4,0	69	0,18 (0,024)	(0,13, 0,23)
		≥4,0 până la <5,0	21	0,17 (0,038)	(0,09, 0,25)
		≥ 5,0	14	0,18 (0,037)	(0,10, 0,26)
	HSCTR	Toate	55	0,26 (0,026)	(0,20, 0,31)
		≥2,1 până la <3,0	34	0,29 (0,034)	(0,22, 0,36)
		≥3,0 până la <4,0	18	0,22 (0,039)	(0,13, 0,30)
		≥4,0 până la <5,0	3	0,16 (0,188)	(-0,65, 0,97)
		≥ 5,0	0	NC (NC)	NC
Pretestate	n/a	Toate	100	0,08 (0,014)	(0,05, 0,11)
		≥2,1 până la <3,0	20	0,07 (0,037)	(0,00, 0,15)
		≥3,0 până la <4,0	21	0,05 (0,036)	(-0,03, 0,12)
		≥4,0 până la <5,0	20	0,10 (0,025)	(0,04, 0,15)
		≥ 5,0	39	0,10 (0,022)	(0,06, 0,14)

CI = interval de încredere, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, NC = nu se poate calcula, SE = eroare standard, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

^a Probele asociate sunt alocate în intervale de decizie pe baza rezultatului testului aprobat.

^b Numărul de probe asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

Abatere la anumite niveluri ale încărcăturii virale

Tabelul 33 de mai jos prezintă abaterea medie între testul Aptima CMV Quant și testul aprobat, la cinci niveluri selectate de încărcătură virală între 2,1 log₁₀ UI/ml și 7,0 log₁₀ UI/ml, cu echivalenți netransformați asociați.

Tabelul 33: Abatere/diferență sistematică la anumite niveluri ale încărcăturii virale, în funcție de tipul de probă și de grupul de transplant

Tipul probei	Grupul de transplant	Nivelurile selectate ale încărcăturii virale log ₁₀ UI/ml (UI/ml)	Diferență sistemică ^a log ₁₀ UI/ml (UI/ml)
Clinic	Global	2,1 (137)	0,20 (1.797,1)
		2,7 (500)	0,20 (1.948,2)
		3,3 (1.800)	0,21 (2.489,1)
		3,9 (7.943,3)	0,21 (5.045,3)
		7,0 (10.000.000)	0,22 (4.162.789,2)
	SOTR	2,1 (137)	0,18 (2.251,8)
		2,7 (500)	0,19 (2.402,4)
		3,3 (1.800)	0,19 (2.941,7)
		3,9 (7.943,3)	0,19 (5.490,5)
		7,0 (10.000.000)	0,21 (4.151.107,2)
	HSCTR	2,1 (137)	0,23 (180,1)
		2,7 (500)	0,25 (430,5)
		3,3 (1.800)	0,27 (1.327,2)
		3,9 (7.943,3)	0,29 (5.564,7)
		7,0 (10.000.000)	0,40 (6.897.935,4)
Pretestate	n/a	2,1 (137)	0,07 (33.420,4)
		2,7 (500)	0,08 (33.467,9)
		3,3 (1.800)	0,08 (33.638,0)
		3,9 (7.943,3)	0,08 (34.442,0)
		7,0 (10.000.000)	0,10 (1.342.167,4)

HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

^aDiferența sistemică este diferența dintre variabila de rezultat (Y) și încărcătura virală (X) obținută la fiecare dintre nivelurile de încărcătură virală selectate, utilizând estimările de regresie Deming pentru pantă și interceptare.

Diferența totală admisibilă (ATD)

Tabelul 34 împreună cu Figura 19, până la Figura 22 de mai jos prezintă rezultatele ATD utilizând diferențele asociate între testul Aptima CMV Quant și testul aprobat versus media acestora la pragurile reprezentative și procentul de rezultate asociate în zona ATD.

Tabelul 34: Procentul diferențelor probelor asociate din zona diferenței totale admisibile (ATD) la diferite intervale de încărcătură virală, în funcție de tipul de probă și de grupul de transplant

Tipul probei	Grupul de transplant	Intervale de încărcătură virală ^a (log ₁₀ UI/ml)	N ^b	Diferențe probe asociate în zona ATD				
				n (%)	Percentilă			
					2,5%	5%	95%	97,5%
Clinic	Global	Toate	271	234 (86,3)	-0,19	-0,14	0,40	0,42
		Scăzut (≥2,1 până la <3,3)	171	147 (86,0)	-0,24	-0,16	0,41	0,44
		Mediu (≥3,3 până la <3,9)	52	48 (92,3)	-0,08	-0,08	0,38	0,38
		Ridicat (≥3,9 până la <7)	48	39 (81,3)	-0,18	-0,18	0,37	0,40
SOTR	Toate	Toate	207	183 (88,4)	-0,19	-0,14	0,40	0,42
		Scăzut (≥2,1 până la <3,3)	123	109 (88,6)	-0,26	-0,18	0,41	0,44
		Mediu (≥3,3 până la <3,9)	40	38 (95,0)	-0,16	-0,08	0,38	0,40
		Ridicat (≥3,9 până la <7)	44	36 (81,8)	-0,18	-0,14	0,37	0,40
HSCTR	Toate	Toate	64	51 (79,7)	-0,18	0,01	0,38	0,41
		Scăzut (≥2,1 până la <3,3)	48	38 (79,2)	-0,19	0,01	0,41	0,45
		Mediu (≥3,3 până la <3,9)	12	10 (83,3)	0,09	0,09	0,32	0,32
		Ridicat (≥3,9 până la <7)	4	3 (75,0)	-0,18	-0,18	0,31	0,31
Pretestate	n/a	Toate	99	96 (97,0)	-0,19	-0,14	0,29	0,34
		Scăzut (≥2,1 până la <3,3)	20	20 (100)	-0,14	-0,13	0,35	0,35
		Mediu (≥3,3 până la <3,9)	14	13 (92,9)	-0,32	-0,32	0,27	0,27
		Ridicat (≥3,9 până la <7)	65	63 (96,9)	-0,19	-0,11	0,24	0,29

HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

^a Probele asociate sunt alocate în intervale de decizie pe baza rezultatului testului aprobat.

^b Numărul de probe asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

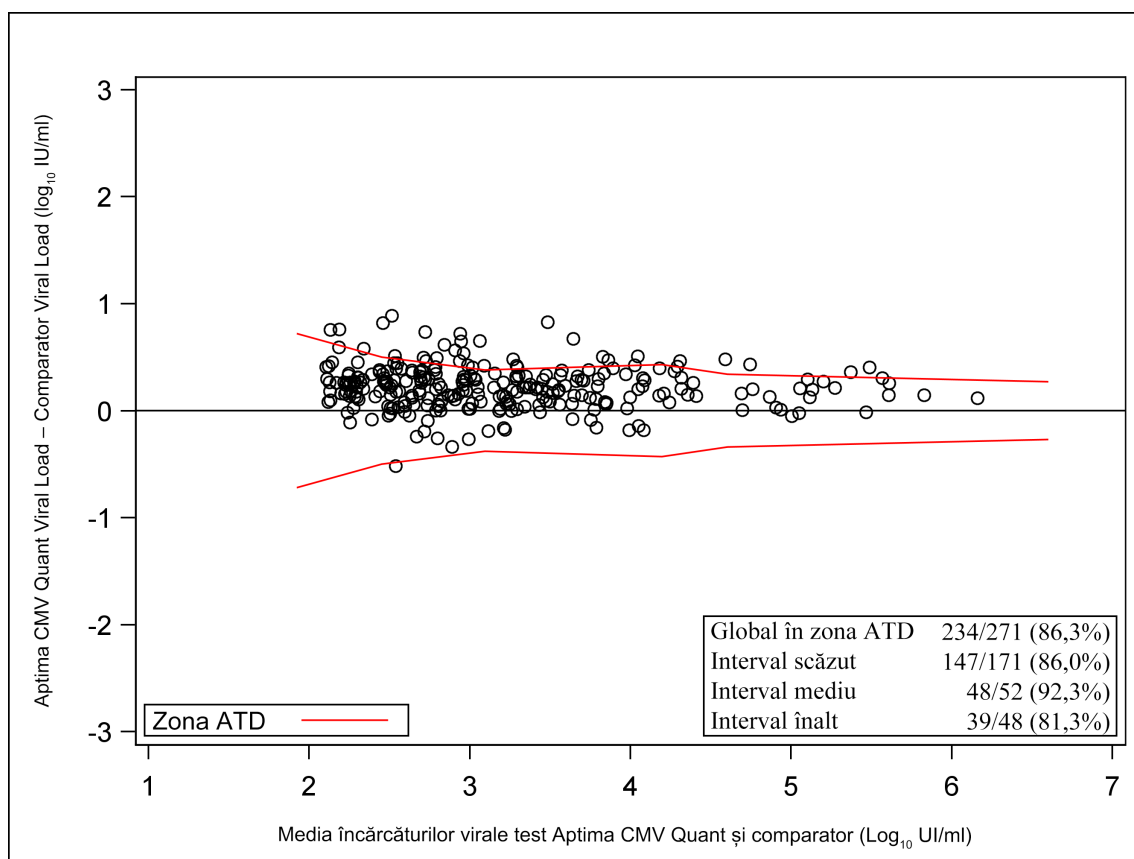


Figura 19. Diagrama diferențelor pentru probele asociate și zona ATD (probe clinice: SOTR și HSCTR combinate)

ATD = diferență totală admisibilă, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

Notă: Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

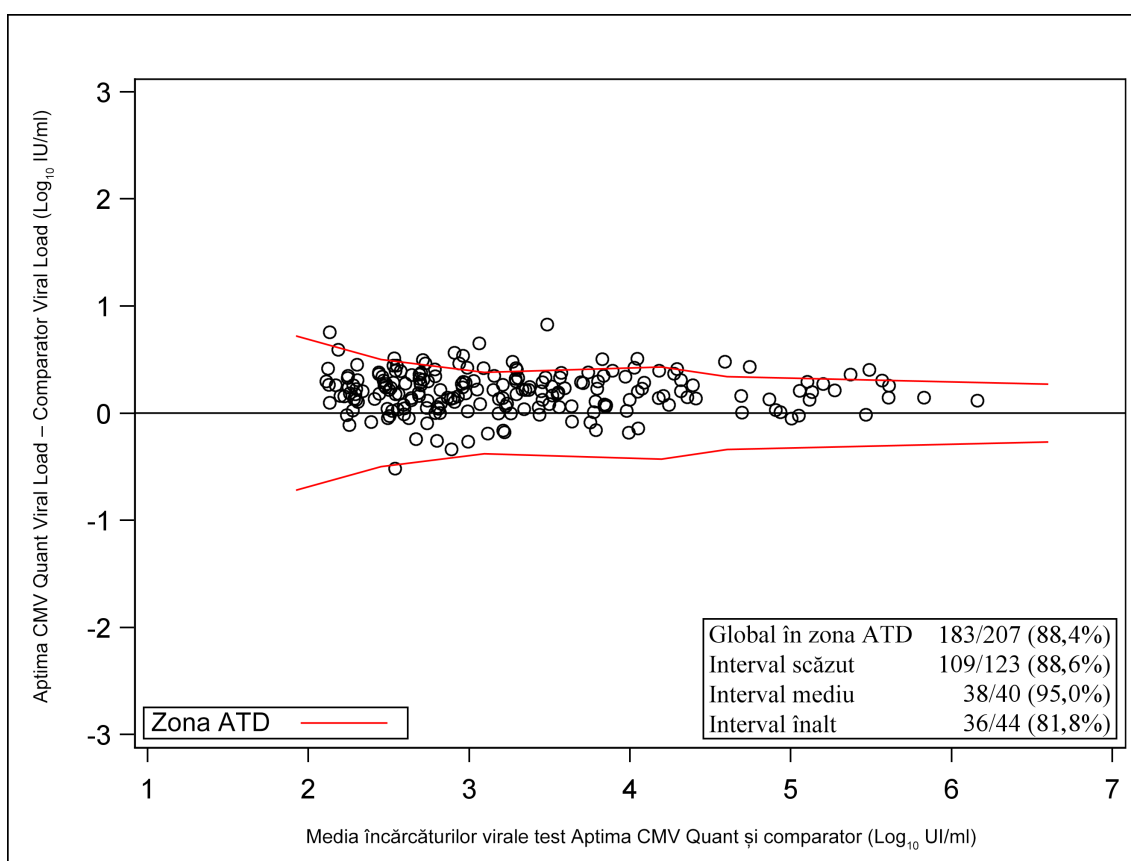


Figura 20. Diagrama diferențelor pentru probele asociate și zona ATD (probe clinice: numai SOTR)

ATD = diferență totală admisibilă, SOTR = beneficiari de transplant de organe solide

Notă: Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

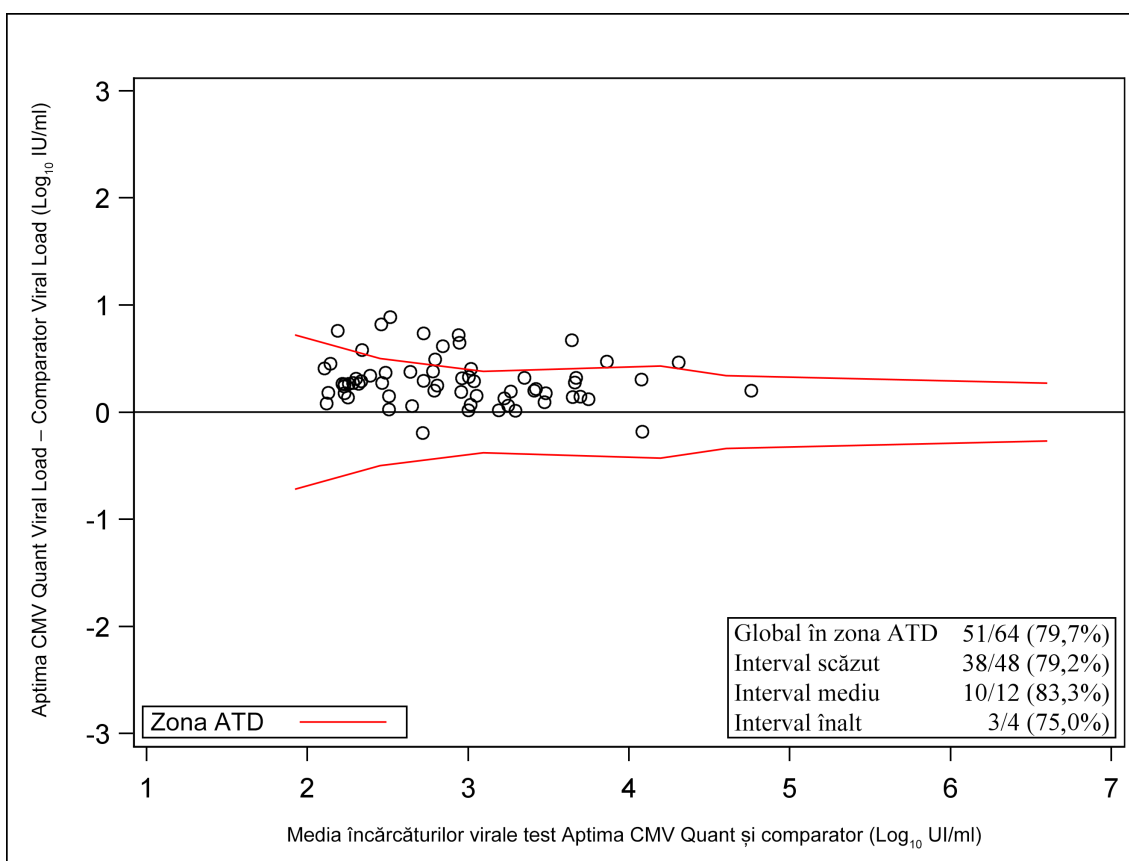


Figura 21. Diagrama diferențelor pentru probele asociate și zona ATD (probe clinice: numai HSCTR)

ATD = diferență totală admisibilă, HSCTR = beneficiari de transplant de celule stem hematopoietice

Notă: Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

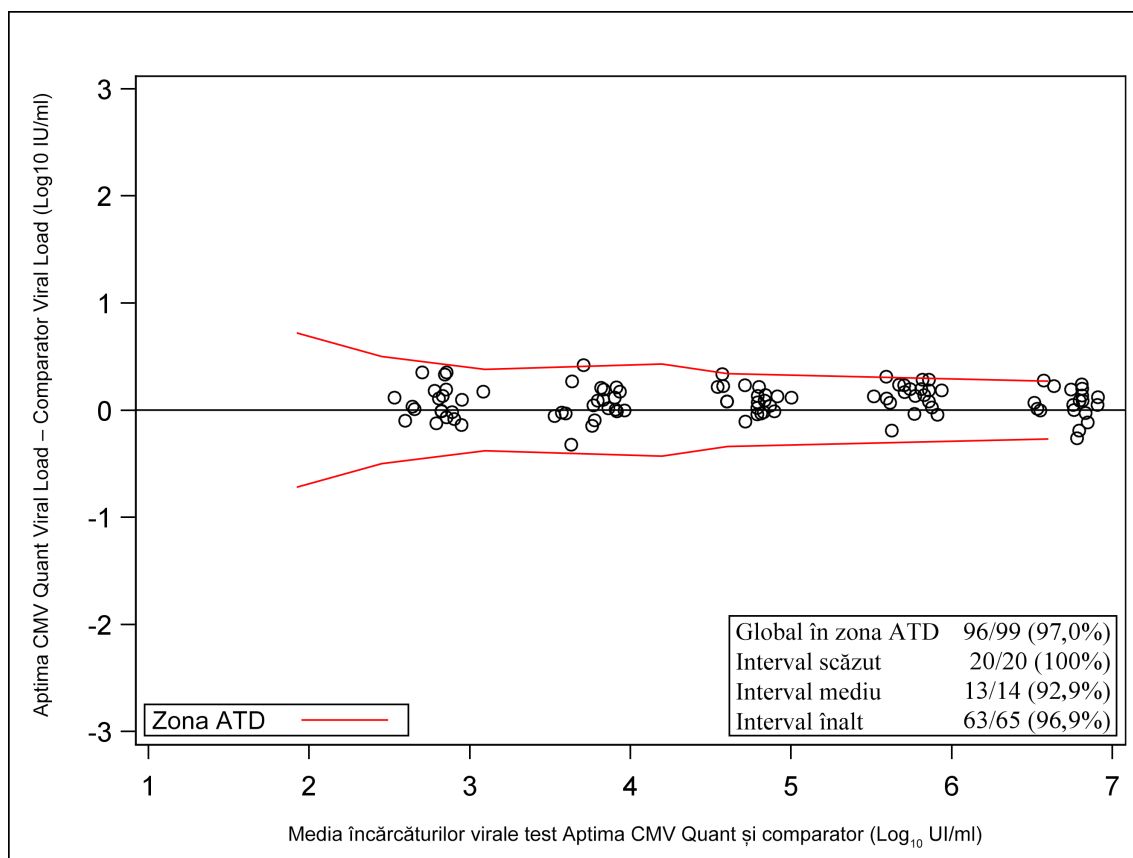


Figura 22. Diagrama diferențelor pentru probele asociate și zona ATD (probe pretestate)

ATD = diferență totală admisibilă

Notă: Sunt incluse probele asociate cu rezultate în intervalul liniar comun pentru ambele teste.

Bibliografie

1. **Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ.** Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-2004. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:531-540.
2. **Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB.** Review of Cytomegalovirus Seroprevalence and Demographic Characteristics Associated with Infection. *Reviews in Medical Virology* 2010;20:202-213.
3. **Wills MR, Poole E, Lau B, Krishna B, Sinclair JH.** The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies *Cell and Mol Immunol.* 2015;12:128-138.
4. **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(6):900-931.
5. **Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al.** Application of Viral-Load Kinetics to Identify Patients who Develop Cytomegalovirus Disease After Transplantation. *Lancet.* 2000; 10;355(9220):2032-6.
6. **Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al.** Clinical Utility of Quantitative Cytomegalovirus Viral Load Determination for Predicting Cytomegalovirus Disease in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 1999; 15;68(9):1305-11.
7. **Humar A, Kumar D, Gilbert C, et al.** Cytomegalovirus (CMV) Glycoprotein B Genotypes and Response to Antiviral Therapy, in Solid-Organ–Transplant Recipients with CMV Disease. *The Journal of Infectious Diseases.* 2003;188(4):581–4,
8. **Razonable RR, Hayden RT.** Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection After Solid Organ Transplantation. *Clinical Microbiology Reviews.* 2013; 26(4):703-727.
9. **de la Cámara R.** CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2016; 20;8(1):e2016031.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA
11. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
12. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); versiunea curentă.
13. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA
14. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
15. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
16. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2006. Metrological Traceability and Its Implementation; A Report. CLSI document EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
17. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2014. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-03. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2018. Interference testing in Clinical Chemistry – Third Edition. CLSI document EP07, 3rd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2018. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI document EP37, 1st Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
20. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2018. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. CLSI document EP09c, 3rd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
21. **1st WHO International Standard for Human Cytomegalovirus (HCMV) for Nucleic Acid Amplification Techniques (NIBSC 09/162),** Merlin strain

Date de contact și istoricul reviziilor



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA



Hologic BV
Da Vinciiaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Pentru adresa de e-mail și numărul de telefon ale Serviciului de asistență tehnică și de asistență pentru clienți specifice fiecărei țări, accesați www.hologic.com/support.

Accidentele grave petrecute în raport cu dispozitivul în Uniunea Europeană trebuie raportate producătorului și autorității competente a Statului Membru în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

Hologic, Aptima, Panther Fusion sunt mărci comerciale și/sau mărci comerciale înregistrate ale Hologic, Inc. și/sau ale sucursalelor sale în Statele Unite și/sau alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect sunt deținute de proprietarii respectivi.

Este posibil ca acest produs să facă obiectul unuia sau mai multor brevete în SUA, identificate la adresa www.hologic.com/patents.

© 2021-2024 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-27747-3101 Rev. 001

2024-06

Istoricul reviziilor	Data	Descriere
AW-27747 Rev. 002	Ianuarie 2025	Această versiune se aliniază cu AW-27747-001 Rev. 002. (This version aligns with AW-27747-001 Rev. 002.)