



Únor 2024

# Souhrn údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti soupravy QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Plus ELISA



2 x 96 (622120)

Verze 1

**IVD**

Pro diagnostické použití in vitro

Pro použití s odběrovými zkumavkami QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Plus Blood Collection Tube

**CE** 0197

**REF**

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Německo

R2 **MAT**

# Souhrn údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti

Účelem tohoto souhrnu údajů o bezpečnosti a funkční způsobilosti (Summary of Safety and Performance, SSP) je poskytnutí veřejného přístupu k aktuálnímu shrnutí hlavních aspektů bezpečnosti a funkčních vlastností prostředku.

Tento SSP nenahrazuje návod k použití jako hlavní dokument pro zajištění bezpečného používání prostředku ani nemá poskytovat diagnostické nebo terapeutické návrhy určeným uživatelům.

Následující informace jsou určeny profesionálním uživatelům.

**Revize dokumentu:** Rev. 02

**Datum vydání:** Únor 2024, rev. 02

**Referenční číslo výrobce pro SSP:** n/a

<b>1. Identifikace prostředku a obecné informace</b>	
<b>1.1 Obchodní název prostředku</b>	<p>Čtvrtá generace technologie QuantiFERON-TB</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus)</p> <p>622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA</p> <p>622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes</p> <p>622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25ct)</p> <p>622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>622222 QFT-Plus) Single Patient Pack (balení po 10)</p> <p>623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25ct)</p> <p>623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (balení po 10)</p>
<b>1.2 Název a adresa výrobce</b>	<p>QIAGEN GmbH</p> <p>QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Německo</p>
<b>1.3 Jedinečné registrační číslo výrobce (single registration number, SRN)</b>	DE-MF-000004949
<b>1.4 Základní UDI-DI</b>	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (zkumavky QFT)</p>
<b>1.5 Evropská nomenklatura zdravotnických prostředků (European medical device nomenclature, EMDN), popis/text</b>	<p>Kód EMDN (5. úroveň): W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>Kód EMDN (5. úroveň): W05010101, PROSTŘEDKY PRO ODBĚR VENÓZNÍ NEBO ARTERIÁLNÍ KRVE (zkumavky QFT)</p>
<b>1.6 Třída rizika prostředku</b>	Třída C
<b>1.7 Údaj o tom, zda se jedná o prostředek pro testování v blízkosti pacienta a/nebo</b>	QuantiFERON®-TB Gold Plus není prostředek pro testování v blízkosti pacienta ani doprovodný diagnostický test.

doprovodnou diagnostiku	
1.8 Rok vydání prvního certifikátu podle nařízení (EU) 2017/746, který se vztahuje na prostředek	QuantiFERON-TB Gold Plus získal certifikát podle nařízení EU 2017/746 v roce 2023.
1.9 Zplnomocněný zástupce, v příslušných případech; jméno a SRN	Nevztahuje se
1.10 Oznamovaný subjekt a jedinečné identifikační číslo (single identification number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Norimberk, Německo TÜV: 0197
<b>2. Určené použití prostředku</b>	
2.1 Určený účel	Analýza QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) je diagnostický test <i>in vitro</i> s použitím směsi peptidů simulující bílkoviny ESAT-6 a CFP-10 ke stimulaci buněk v heparinizované plné krvi. Detekce interferon gama (IFN- $\gamma$ ) pomocí analýzy ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) se používá ke zjištění <i>in vitro</i> reakcí na tyto peptidové antigeny, které souvisejí s infekcí <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . QFT-Plus je nepřímý test infekce bakterií <i>M. tuberculosis</i> (včetně onemocnění) a je určen pro použití ve spojení s posouzením rizik, radiografií a dalšími zdravotními a diagnostickými hodnoceními.
2.2 Indikace a cílové populace	Testování na LTBI je žádoucí, kdykoli je to možné, aby bylo možné identifikovat osoby s vysokým rizikem vzniku aktivní tuberkulózy a zvážit preventivní léčbu tuberkulózy. Dle doporučení WHO: ( <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf</a> ) Testování na LTBI je vyžadováno u vysoce rizikových skupin, mimo jiné u kontaktů v domácnosti starších 5 let, u pacientů se silikózou, u osob na hemodialýze, při léčbě anti-TNF

	preparáty, při přípravě na transplantaci a u dalších rizikových skupin podle národních pokynů.
<b>2.3 Omezení a/nebo kontraindikace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Výsledky testu QFT-Plus musejí být použity společně s epidemiologickou anamnézou každého jedince, současným zdravotním stavem a dalšími diagnostickými hodnoceními.</li> <li>• Výsledky osob s hodnotami Nil většími než 8 IU/ml jsou klasifikovány jako „neurčitě“, protože o 25 % vyšší odezva na antigeny TB může být mimo rozsah měření analýzy.</li> <li>• Prediktivní hodnota pozitivního výsledku QFT-Plus při diagnostice infekce <i>M. tuberculosis</i> závisí na pravděpodobnosti infekce, která se posuzuje na základě anamnestických, epidemiologických, diagnostických a dalších zjištění.</li> <li>• Diagnóza LTBI vyžaduje, aby onemocnění tuberkulózou bylo vyloučeno lékařským zhodnocením včetně posouzení aktuálních lékařských a diagnostických testů na onemocnění podle indikace.</li> <li>• Negativní výsledek je třeba zvážit spolu s lékařskými záznamy a údaji z anamnézy jednotlivce, které se týkají pravděpodobnosti infekce <i>M. tuberculosis</i> a potenciálního rizika progresu onemocnění tuberkulózou, zejména u jedinců s oslabenou imunitní funkcí.</li> <li>• Nespolehlivé nebo neurčitě výsledky se mohou objevit v důsledku odchylek od postupu popsaného v příbalovém letáku. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nesprávná přeprava vzorků krve / manipulace s nimi</li> <li>o Zvýšené hladiny IFN-<math>\gamma</math> v krevním oběhu nebo přítomnost heterofilních protilátek</li> <li>o Překročení validované doby od odběru vzorku krve do inkubace</li> </ul> </li> </ul>
<b>3. Popis prostředku</b>	
<b>3.1 Popis prostředku, včetně podmínek pro jeho použití</b>	<p>Analýza QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) je diagnostický test in vitro s použitím směsi peptidů simulující bílkoviny ESAT-6 a CFP-10 ke stimulaci buněk v heparinizované plné krvi. Detekce interferon-<math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>) pomocí analýzy ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) se používá ke zjištění in vitro reakcí na tyto peptidové antigeny, které souvisejí s infekcí <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>QFT-Plus je nepřímý test infekce bakterií <i>M. tuberculosis</i> (včetně onemocnění) a je určen pro použití ve spojení s posouzením rizik, radiografií a dalšími zdravotními a diagnostickými hodnoceními.</p>

Tato souprava je určena pro profesionální použití.  
Analýza QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) je určena pro použití vyškolenými pracovníky v profesionálním laboratorním prostředí, případně pracovníkem vyškoleným ve flebotomii.

Test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) je čtvrtou generací v technologii testování QuantiFERON-TB, která hodnotí buňkami zprostředkovanou odpověď prostřednictvím kvantitativního měření IFN- $\gamma$  ve vzorku plné krve. QFT-Plus je kvalitativní test, který měří buněčné imunitní (Cell-Mediated Immune, CMI) odpovědi na peptidové antigeny, které simulují mykobakteriální bílkoviny. Tyto bílkoviny, ESAT-6 a CFP-10, chybí u všech kmenů BCG a většiny netuberkulózních mykobakterií s výjimkou *M. kansasii*, *M. szulgai* a *M. marinum*. Krev osob infikovaných komplexem *M. tuberculosis* obvykle obsahuje lymfocyty, které tyto a jiné mykobakteriální antigeny rozpoznávají. Tento proces rozpoznání zahrnuje vytvoření a sekreci cytokinu, IFN- $\gamma$ . Detekce a následná kvantifikace IFN- $\gamma$  tvoří základ tohoto testu.

Zkumavky na odběr krve QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes jsou určeny k odběru, skladování, inkubaci, stimulaci a přepravě lidské krve.

QFT-Plus je kvalitativní analýza, která využívá specializované zkumavky pro odběr krve obsahující peptidové antigeny simulující bílkoviny *M. tuberculosis*, které se používají k odběru plné krve. Inkubace krve probíhá ve zkumavkách po dobu 16 až 24 hodin. Po této době se odebere plazma, která je testována na přítomnost IFN- $\gamma$  produkovaného v reakci na peptidové antigeny.

Plná krev se odebere do každé zkumavky QFT-Plus Blood Collection Tubes, mezi které patří zkumavka Nil, zkumavka TB1, TB2 a zkumavka Mitogen. Krev může být také případně odebrána do jedné odběrové zkumavky, která obsahuje heparin lithný nebo sodný jako antikoagulant, a poté přenesena do zkumavek QFT-Plus Blood Collection Tubes.

Software je pro použití s prostředkem volitelný.

Software provádí vyhodnocení kontroly kvality analýzy, vytváří standardní křivku a poskytuje výsledky testu pro každý subjekt. Software hlásí všechny koncentrace vyšší než 10 IU/ml jako „> 10“, protože tyto hodnoty jsou mimo validovaný lineární rozsah analýzy ELISA.

<p><b>3.2 V případě, že se jedná o soupravu, popis součástí (včetně regulačního statutu součástí, například IVD, zdravotnických prostředků a všech základních UDI-DI).</b></p>	<p>Test QFT-Plus ELISA se prodává jak v sadě se dvěma destičkami a součástmi, tak v balení pro referenční laboratoře, které obsahuje 20 destiček a součástí.</p> <p>Zkumavky QFT-Plus BCT se prodávají v baleních po 200 kusech (50 zkumavek Nil, 50 zkumavek TB1, 50 zkumavek TB2 a 50 zkumavek Mitogen), 100 kusech (25 zkumavek od každého typu) nebo v baleních pro jednoho pacienta (10 jednotlivých balení, z nichž každé obsahuje 1 zkumavku Nil, 1 zkumavku TB1, 1 zkumavku TB2 a 1 zkumavku Mitogen). Zkumavky BCT QFT-Plus pro použití ve vysokých nadmořských výškách jsou k dispozici také ve výše uvedených konfiguracích.</p> <p>Popis součástí soupravy prostředku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stripy s mikrodestičkami (12 × 8 jamek)</li> <li>• Standard IFN-γ; lyofilizovaný</li> <li>• Green Diluent (Zelený ředící roztok)</li> <li>• Konjugát, 100× koncentrát, lyofilizovaný</li> <li>• Promývací pufr, 20× koncentrát</li> <li>• Roztok enzymového substrátu</li> <li>• Zastavovací roztok enzymů</li> </ul>
<p><b>3.3 Odkaz na předchozí generaci (generace) nebo varianty, pokud existují, a popis rozdílů</b></p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) je analýza 3. generace, jedná se o analýzu se třemi zkumavkami, která obsahuje peptidy navržené tak, aby stimulovaly pouze T buňky CD4 specifické pro MTB.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil – negativní kontrola</li> <li>2. Antigen TB – primárně detekuje odpovědi T buněk CD4 specifické pro MTB.</li> <li>3. Mitogen – pozitivní kontrola</li> </ol> <p>Analýza QFT Plus využívá patentovanou kombinaci peptidů navrženou s ohledem na kontraindikace a aktivitu. QFT Plus je analýza se čtyřmi zkumavkami, která má dvě zkumavky TB pro detekci buněčné odpovědi specifické pro MTB:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil – negativní kontrola</li> <li>2. TB1 – primárně detekuje odpověď T buněk CD4 specifickou pro MTB</li> <li>3. TB2 – optimalizováno pro detekci odpovědi T buněk CD4 a CD8 specifickou pro MTB</li> <li>4. Mitogen – pozitivní kontrola</li> </ol>
<p><b>3.4 Popis příslušenství určeného k použití</b></p>	<p>Nevztahuje se – QFT-Plus je samostatná analýza.</p>

<b>v kombinaci s prostředkem</b>	
<b>3.5 Popis všech dalších prostředků a produktů, které jsou určeny k použití v kombinaci s tímto prostředkem.</b>	Nevztahuje se – QFT-Plus je samostatná analýza.
<b>4. Odkaz na všechny použité harmonizované normy a společné specifikace</b>	
<b>4 Použité harmonizované normy a společné specifikace (CS)</b>	<p>Na podporu hodnocení funkční způsobilosti byly dodrženy příslušné harmonizované normy, které se vztahují na QFT-Plus.</p> <p>Harmonizované normy (CS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EN ISO 13612:2002+AC:2002 Hodnocení funkce zdravotnických prostředků pro diagnostiku in vitro</li> <li>• EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Zdravotnické prostředky – Aplikace managementu rizik na zdravotnické prostředky</li> <li>• ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Zdravotnické prostředky – Systémy managementu kvality – Požadavky pro účely předpisů)</li> <li>• EN ISO 17511:2021 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Požadavky na stanovení metrologické návaznosti hodnot přiřazených kalibrátorům, kontrolním materiálům pravdivosti a humánním vzorkům</li> <li>• EN ISO 18153:2003 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro – Měření veličin v biologických vzorcích – Metrologická návaznost hodnot katalytické koncentrace enzymů přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům</li> <li>• EN ISO 23640:2015 Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Hodnocení stálosti diagnostických činidel in vitro</li> <li>• EN ISO/DIS 20916 Zdravotnické prostředky IVD – Studie klinické účinnosti s použitím vzorků od lidských subjektů – Správná studijní praxe</li> </ul> <p>Normy (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLSI EP5-A3 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods (Hodnocení přesnosti kvantitativních metod měření)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLSI EP06-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures (Hodnocení linearity kvantitativních měřicích postupů)</li> <li>• CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry (Interferenční testování v klinické chemii)</li> <li>• CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance (Uživatelský protokol pro vyhodnocení účinnosti kvalitativního testu)</li> <li>• CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures (Hodnocení detekčních schopností pro postupy měření v klinických laboratořích)</li> <li>• CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves (Posouzení diagnostické přesnosti laboratorních testů pomocí křivek ROC (Receiver Operating Characteristic))</li> <li>• CLSI EP-25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (Hodnocení stability diagnostických činidel in vitro)</li> </ul>
<b>5. Rizika a varování</b>	
<b>5.1 Zbytková rizika a nežádoucí účinky</b>	<p>Rizika byla v maximální možné míře omezena a považována za přijatelná; v návodu k použití („Varování a bezpečnostní opatření“ a „Omezení“) jsou uvedena varování týkající se zbytkových rizik a veškerá bezpečnostní opatření, aby byla tato rizika pod kontrolou. Stávající zbytková rizika jsou přijatelná.</p> <p>Informace a pokyny poskytnuté výrobcem jsou pro určeného uživatele snadno pochopitelné a použitelné, aby dokázal správně interpretovat výsledek poskytnutý přístrojem a vyhnul se zavádějícím informacím.</p> <p>Výsledky testování QFT-Plus je třeba používat společně s posouzením rizika, rentgenem a dalšími lékařskými a diagnostickými vyšetřeními.</p> <p>Výsledky osob s hodnotami Nil většími než 8 IU/ml jsou klasifikovány jako „neurčitě“, protože o 25 % vyšší odezva na antigeny CMV může být mimo rozsah měření analýzy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativní výsledek QFT-Plus nevylučuje možnost infekce M. tuberculosis nebo onemocnění tuberkulózou: falešně negativní výsledky mohou být způsobeny stádiem infekce (např. vzorek získaný před rozvojem buněčné imunitní</li> </ul>

	<p>reakce), komorbidními stavy, které ovlivňují funkci imunitního systému, nesprávnou manipulací se zkumavkami na odběr krve po odběru ze žíly, nesprávným provedením analýzy nebo jinými imunologickými proměnnými.</p> <p>Nespolehlivé nebo neurčité výsledky se mohou objevit v důsledku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Odchylek od postupu popsaného v příbalovém letáku</li> <li>● Nesprávná přeprava vzorku krve / manipulace s ním</li> <li>● Zvýšené hladiny IFN-<math>\gamma</math> v krevním oběhu nebo přítomnost heterofilních protilátek</li> <li>● Překročení validované doby od odběru vzorku krve do inkubace</li> </ul>
<p><b>5.2 Varování a bezpečnostní opatření</b></p>	<p>Nepoužívejte soupravu, pokud jakákoliv láhev s reagensy vykazuje před použitím známky poškození nebo netěsnosti.</p> <p><b>Důležité:</b> Před použitím zkontrolujte lahvičky. Nepoužívejte lahvičky s konjugátem ani lahvičky se standardem IFN-<math>\gamma</math>, pokud vykazují známky poškození nebo pokud došlo k porušení pryžového těsnění. Nemanipulujte s poškozenými lahvičkami. S použitím náležitých bezpečnostních opatření lahvičky bezpečně zlikvidujte. Doporučení: K otevření lahviček s konjugátem nebo lahviček se standardem IFN-<math>\gamma</math> použijte dekrimpovací kleštičky, čímž se minimalizuje riziko zranění kovovým zvlněným víčkem.</p> <p>Pokud máte podezření, že zkumavka (zkumavky) QFT-Plus Blood Collection Tube byla (byly) poškozena (poškozeny) nebo byla ohrožena sterilizace, kontaktujte prosím technické služby společnosti QIAGEN.</p> <p>Thimerosal se používá v některých činidlech QFT-Plus jako konzervační látka. Může být toxický po požití, vdechnutí nebo styku s kůží. Při práci s chemikáliemi noste vždy vhodný laboratorní oděv, jednorázové rukavice a ochranné brýle. Další informace naleznete v příslušných bezpečnostních listech (BL), které jsou k dispozici</p>

online na internetové adrese [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety) v praktickém a kompaktním formátu PDF k zobrazení a vtištění.

Zastavovací roztok enzymů QuantiFERON Enzyme Stopping Solution Obsahuje: kyselinu sírovou. Varování! Může způsobovat korozi kovů. Způsobuje podráždění kůže. Způsobuje vážné podráždění očí. Používejte ochranné rukavice / ochranný oděv / ochranné brýle / obličejový štít.

Roztok enzymového substrátu QuantiFERON Enzyme Substrate Solution Varování! Způsobuje mírné podráždění kůže. Používejte ochranné rukavice / ochranný oděv / ochranné brýle / obličejový štít.

Ředící roztok QuantiFERON Green Diluent:

Obsahuje: tartrazin. Varování! Může vyvolat alergickou kožní reakci. Používejte ochranné rukavice / ochranný oděv / ochranné brýle / obličejový štít.

- Rekonstituovaný standard soupravy může být uchován po dobu až 3 měsíců, pokud je skladován při teplotě 2 až 8 °C. Zaznamenejte datum rekonstituce standardu soupravy.
- Po rekonstituci musí být 100× koncentrát konjugátu vytemperován zpět na skladovací teplotu 2–8 °C a musí být spotřebován do 3 měsíců. Poznačte si datum, kdy byl konjugát rekonstituován.
- Pracovní roztok konjugátu musí být použit do 6 hodin od přípravy.
- Pracovní roztok promývacího pufru může být uchován při pokojové teplotě po dobu až 2 týdnů.

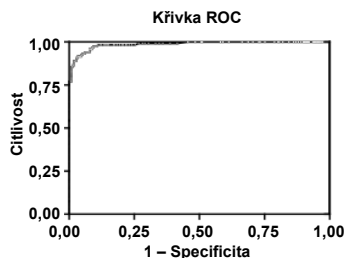
<p><b>5.3 Další relevantní aspekty bezpečnosti, včetně shrnutí případných bezpečnostních nápravných opatření v terénu (FSCA včetně FSN)</b></p>	<p>Pro QFT TB Plus nebyla přijata žádná bezpečnostní nápravná opatření v terénu. Pro tento produkt nebyla zjištěna žádná nová nebezpečí.</p>
<p><b>6. Shrnutí hodnocení účinnosti a následné sledování účinnosti po uvedení na trh (PMPF)</b></p>	
<p><b>6.1 Shrnutí vědecké platnosti prostředku</b></p>	<p>Analýza QFT-Plus, včetně předchozích generací, měří produkci IFN-<math>\gamma</math> T-lymfocyty specifickými pro MTB, což umožňuje identifikovat odpovědi in vitro na antigeny, které jsou spojeny s infekcí MTB. Níže je uvedeno shrnutí vědeckého základu QFT-Plus, který spojuje produkci analytu IFN-<math>\gamma</math> T buňkami po expozici antigenům MTB s detekcí klinického stavu, infekce MTB (TBI).</p> <p>Současná národní a mezinárodní doporučení uznávají zásadní význam screeningu TBI jako klíčového faktoru pro snížení výskytu TBI a její eliminaci. Vzhledem k tomu, že TBI je neinfekční stav, lze ji zjistit pouze pomocí nepřímých imunologických metod. Mezi dvě hlavní metodiky diagnostiky LTBI patří tuberkulinové kožní testy (tuberculin skin test, TST) a analýzy uvolňující interferon gama (interferon-gamma releasing assay, IGRA) [zpráva WHO Global Tuberculosis Report 2023 <a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851">https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851</a>].</p> <p>QFT-Plus je nejuznávanější analýza IGRA pro diagnostiku TBI na světě. Mnoho publikací prokazuje její vynikající výkonnost u vysoce rizikových skupin a k říjnu 2023 bylo celosvětově použito více než 100 milionů testů. Konkrétně byla prokázána vynikající účinnost (vysoká citlivost a specifická) analýzy QFT-Plus u hlavních vysoce rizikových skupin, včetně dětí, osob žijících s HIV, osob na imunosupresivní terapii, migrantů, kontaktů s aktivní TBC atd [1, 2, 3, 4]. Vynikající účinnost analýzy QFT-Plus u různých vysoce rizikových skupin včetně dětí byla potvrzena v původních studiích i v systematických a přehledových studiích [5].</p> <p>Analýzu QFT-Plus doporučuje jak Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] a centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for</p>

Disease Control and Prevention, CDC), tak Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (European centre for Disease Control, ECDC) [9]. Doporučení mezinárodních orgánů vycházela z mnoha publikací včetně původních prací a systematických rešerší, které prokázaly vynikající účinnost analýzy QFT-Plus u různých populací definovaných WHO, včetně rizikových skupin pro infekci TBC a reaktivaci TBC.

Publikované studie ukazují, že analýza QFT-Plus má vyšší citlivost u kontaktů v domácnosti a u imunokompromitovaných osob (HIV, revmatoidní artritida, starší osoby a osoby s nízkým počtem T buněk CD4) a vykazuje nižší specifitu než analýza QFT-GIT (předchozí generace) [10, 11].

1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J*. Květen 2016; 47(5): 1587–90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 11. února 2016. PMID: 26869677
2. Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®-TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON®-TB Gold In-Tube and T-Spot®.TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly. *J Infect Chemother*. 2021; 27(12): 1716–1722. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.016
3. Ho CS, Feng PI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect*. 2022; 22(1): 85–96. doi:10.1016/S1473-3099(21)00145-6
4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother*. 2019; 25(7): 537–542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018
5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in *Pediatrics*. Květen 2020; 145(5)]. *Pediatrics*. 2020; 145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930
6. WHO, M1.2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'.
7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'.</li> <li>9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (září 2018)</li> <li>10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity analýzy QuantiFERON-TB Plus, analýza nové generace s uvolňováním interferonu gama. <i>J Clin Microbiol.</i> 27. listopadu 2018; 56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840.</li> <li>11. Sotgiu, G., L. Saderi, E. Petruccioli, S. Aliberti, A. Piana, L. Petrone, and D. Goletti. 2019. 'QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis', <i>J Infect</i>, 79: 444–53.</li> </ol>
<b>6.2 Souhrn dat účinnosti z rovnocenného prostředku, je-li to relevantní</b>	Nevztahuje se
<b>6.3 Souhrn dat účinnosti z provedených studií prostředku před získáním označení CE</b>	<p>Níže je uveden souhrn analytických studií a studií klinické účinnosti:</p> <p>Mezní hodnota analýzy</p> <p>Mezní hodnota analýzy QFT-Plus byla stanovena na základě údajů od 216 subjektů bez identifikovaných rizikových faktorů pro expozici TBC, které byly očkovány BCG vakcínou a u nichž se předpokládá, že jsou bez infekce, a od 118 subjektů s infekcí <i>M. tuberculosis</i> potvrzenou kultivací. Údaje o citlivosti a specifitě byly zkombinovány a analyzovány pomocí analýzy křivky ROC (Receiver Operator Characteristic). Údaje o citlivosti a specifitě analyzované pomocí analýzy ROC ukázaly, že optimální mezní hodnota analýzy ELISA je 0,35 IU/ml (viz obrázek 1, tabulka 1).</p>



Obrázek 1. Křivka ROC pro odpovědi ESAT-6 a CFP-10

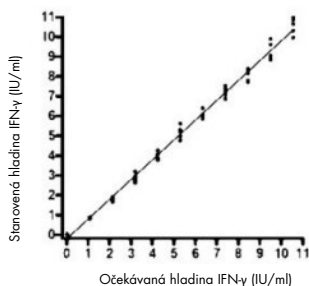
Tabulka 1. Hodnoty citlivosti a specifcity pro test ELISA při různých mezních hodnotách

Mezní hodnota (IU/ml) IFN- $\gamma$	Citlivost (%)	95% CI	Specifcita (%)	95% CI	Citlivost + specifcita
0,20	91,53	84,97 % až 95,86 %	96,31	92,87 % až 98,40 %	187,84
0,23	91,53	84,97 % až 95,86 %	96,77	93,47 % až 98,69 %	188,30
0,26	90,68	83,93 % až 95,25 %	96,77	93,47 % až 98,69 %	187,45
0,28	90,68	83,93 % až 95,25 %	97,24	94,08 % až 98,98 %	187,92
0,30	89,83	82,91 % až 94,63 %	97,24	94,08 % až 98,98 %	187,07
0,31	88,98	81,90 % až 94,00 %	97,24	94,08 % až 98,98 %	186,22
0,33	88,98	81,90 % až 94,00 %	97,70	94,71 % až 99,25 %	186,68
0,35	88,98	81,90 % až 94,00 %	98,16	95,35 % až 99,50 %	187,14
0,39	88,14	80,90 % až 93,36 %	98,16	95,35 % až 99,50 %	186,3
0,42	87,29	79,90 % až 92,71 %	98,16	95,35 % až 99,50 %	185,45
0,43	86,44	78,92 % až 92,05 %	98,16	95,35 % až 99,50 %	184,6
0,45	86,44	78,92 % až 92,05 %	98,62	96,01 % až 99,71 %	185,06

Mezní hodnota (IU/ml) IFN- $\gamma$	Citlivost (%)	95% CI	Specifická (%)	95% CI	Citlivost + specifická
0,47	85,59	77,94 % až 91,38 %	99,08	96,71 % až 99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97 % až 90,70 %	99,08	96,71 % až 99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00 % až 90,02 %	99,08	96,71 % až 99,89 %	182,98

### Linearita

Linearita analýzy QFT-Plus ELISA se prokázala náhodným umístěním 5 replikátů 11 směsí plazmy se známými koncentracemi IFN- $\gamma$  na destičku ELISA. Křivka lineární regrese měla směrnici  $1,002 \pm 0,011$  a korelační koeficient 0,99 (obrázek 2).



**Obrázek 2. Ilustrace studie linearit s regresní analýzou – High Pool Mean =  $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{očekáváno}$ .**

### Reprodukovatelnost

Byla provedena multicentrická studie reprodukovatelnosti s cílem vyhodnotit účinnost analýzy QFT-Plus na různých pracovištích provádějících studii s více operátory. Jednalo se o prospektivní studii prováděnou na třech externích pracovištích provádějících test a jednom pracovišti odběru. Do studie bylo zařazeno celkem 32 pozitivních a 34 negativních subjektů (stanoveno testem QFT). Subjekty studie tvořili pracovníci ve zdravotnictví ve Spojených státech. Subjekty studie představovaly skupiny se smíšeným rizikem expozice TBC vzhledem k jejich povolání nebo vzhledem k tomu, že



šlo o pracovníky ve zdravotnictví narozené v zahraničí, kteří pocházeli z oblasti s výskytem tuberkulózy vyšším než 50 na 100 000 obyvatel. Od každého subjektu studie byly na pracovišti odběru získány tři zkumavky pro odběr krve s heparinem lithným. Zkumavky pro odběr krve s heparinem lithným byly poté převezeny na každé ze tří pracovišť provádějících test, kde byly alikvotovány do dvou sad zkumavek pro odběr krve QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen a Nil) a poté testovány v souladu s postupem analýzy QFT-Plus. Na každém pracovišti prováděli nejméně dva operátoři nezávisle na sobě dva testy pro každý subjekt studie. Jednotliví operátoři nebyli obeznámeni s výsledky získanými druhým operátorem ani výsledky testu QFT u subjektu studie. Na všech třech pracovištích provádějících test bylo získáno šest výsledků pro každý ze 66 subjektů studie, což představuje celkem 396 datových bodů. Přehled souhrnných výsledků reprodukovatelnosti je uveden v tabulce 2.

**Tabulka 2. Shrnutí výsledků studie reprodukovatelnosti – shoda kvalitativních výsledků mezi operátory v rámci pracoviště v %; N = 66 patientských vzorků**

Pracoviště 1 – 2 operátoři	Pracoviště 2 – 2 operátoři	Pracoviště 3 – 3 operátoři
64/66 = 96,97 % Shoda kvalitativních výsledků sady zkumavek 1 a sady zkumavek 2	64/66 = 96,97 % Shoda kvalitativních výsledků sady zkumavek 1 a sady zkumavek 2	59/66 = 89,39 % Shoda kvalitativních výsledků sady zkumavek 1 a sady zkumavek 2

Kvalitativní míra shody na všech pracovištích provádějících studii je 94,7 % (375/396). Při tomto výpočtu zahrnuje celkový počet shodných výsledků testů (375) ty případy, kdy je shoda všech 6 výsledků, shoda 5 ze 6 výsledků, shoda 4 ze 6 výsledků a shoda 3 ze 6 výsledků.

#### Opakovatelnost mezi šaržemi

Byla provedena studie s cílem stanovit variabilitu mezi jednotlivými šaržemi zkumavek pro odběr krve QFT-Plus Blood Collection Tubes ve srovnání se zkumavkami QFT. Celkem bylo testováno 30 subjektů (15 potvrzených TBC pozitivních a 15 potvrzených TBC negativních pomocí testu QFT). Do této studie byly zahrnuty tři samostatné šarže zkumavek pro odběr krve QFT-Plus TB1, TB2 a QFT TB Blood Collection Tubes. Byly testovány tři replikáty na dárce a šarže zkumavky pro odběr krve. Zkumavky Nil a Mitogen byly testovány vždy s jedním replikátem. Krev každého subjektu byla odebrána do odběrových zkumavek s heparinem lithným a poté byl 1 ml krve přenesen do každé zkumavky QFT-Plus a QFT Blood

Collection Tubes a testován v souladu s postupem analýzy. Pro každou skupinu pozitivních a negativních alikvotů nesměl být celkový rozptyl výsledků zkumavek QFT-Plus Tubes významně větší než celkový rozptyl výsledků zkumavek QFT. To bylo stanoveno na základě p-hodnoty dané Levenovým testem homogenity rozptylu (Homogeneity of Variance, HOV). Pokud p-hodnota nebyla signifikantní ( $p > 0,05$ ) a/nebo rozptyl zkumavek QFT-Plus TB byl nižší než rozptyl zkumavek QFT TB, pak mezi zkumavkami QFT-Plus a QFT TB existoval rozptyl.

**Tabulka 3. Porovnání rozptylu mezi zkumavkami pro odběr krve QFT-Plus a QFT TB Blood Collection Tubes pomocí Levenova HOV testu**

Typ vzorku	Rozdíl	Účinek	Závislý	P-hodnota	Významný
Pozitivní	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduum	0,0378	Ano
Pozitivní	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduum	0,0540	Ne
Negativní	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduum	0,1025	Ne
Negativní	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduum	0,6344	Ne

Rozptyl mezi zkumavkami pro odběr krve QFT-Plus Tube a QFT TB Blood Collection Tubes nebyl významný s výjimkou zkumavky QFT-Plus TB2 při testování s pozitivními subjekty. Při analýze odhadu směrodatné odchylky byl rozptyl pozorovaný u zkumavky QFT-Plus TB2 menší (0,06089) než u zkumavky QFT TB (0,07641), jak ukazuje tabulka 4. Rozptyl zkumavek pro odběr krve QFT-Plus TB1 Tube a TB2 Blood Collection Tubes tedy nebyl větší než u zkumavky QFT TB Blood Collection Tube.

**Tabulka 4. Směrodatná odchylka pro reziduum a 95% interval spolehlivosti pro pozitivní subjekty**

Typ vzorku	Podtyp	Odhad směrodatné odchylky	95% LCL	95% UCL
Pozitivní	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Pozitivní	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Pozitivní	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

### Opakovatelnost v rámci šarže

Byla provedena studie k posouzení reprodukovatelnosti v rámci šarže zkumavek pro odběr krve QFT-Plus Blood Collection Tubes porovnáním koncentrace IFN- $\gamma$  z replikátů zkumavek pro odběr krve QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Šest alikvotů jednoho vzorku krve od stejných subjektů s potvrzenou TBC infekcí bylo provedeno v 6 opakovaných zkumavkách pro odběr krve vždy z jedné šarže obou zkumavek QFT-Plus (TB1 a TB2). Testování bylo provedeno u 13 subjektů. Pro každého dárce zvlášť a pro všechny dárce bylo vypočteno % CV a vytvořeno průměrné % CV, jak je uvedeno v tabulce 5.

**Tabulka 5. % CV pro průměr, směrodatnou odchylku, minimum, medián a maximum v každé zkumavce pro odběr krve QFT-Plus TB Blood Collection Tube u subjektů pozitivních na TBC.**

Zkumavka QFT-Plus	Velikost vzorku	Průměr (% CV)	Směrodatná odchylka	Minimum	Medián	Maximum
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Výsledky ukázaly, že průměrné % CV pro TB1 a TB2 bylo ~13 %, což splňuje kritéria přijatelnosti < 30 % a prokazuje opakovatelnost v rámci šarže.

### Mez slepého vzorku (Limit of Blank, LoB)

Pro analýzu QFT-Plus byla vyhodnocena mez slepého vzorku (Limit of Blank, LoB). Dva replikáty od každého ze 14 vzorků normální lidské plazmy (jako slepé vzorky) byly testovány se 2 šaržemi analýzy QFTPlus ELISA, a to 3 operátory po 3 dny testování; jeden operátor na jeden den testování; celkem 84 replikátů z každé šarže soupravy ELISA. Hodnoty LoB (IU/ml) pro 2 šarže soupravy ELISA byly vypočteny samostatně, jak je uvedeno v tabulce 6.

**Tabulka 6. Hodnoty LoB (IU/ml) pro 2 šarže soupravy QFT-Plus ELISA Kit**

Souprava QFT-Plus ELISA Kit	Odhadovaná hodnota LoB (IU/ml)
Souprava 1	0,030
Souprava 2	0,040

Vyšší hodnota LoB, 0,040 IU/ml, z obou šarží soupravy QFT-Plus ELISA kit, byla uvedena jako konečná hodnota LoB.

### Limit detekce (Limit of Detection, LoD)

Pro analýzu QFT-Plus byl vyhodnocen limit detekce (Limit of Detection, LoD). Spojením 14 jednotlivých vzorků plazmy byla vytvořena směs lidské plazmy negativní na TBC. Každý ze 3 operátorů připravil referenční standardní zásobní roztok IFN- $\gamma$  o koncentraci 1,0 IU/ml, naředěný v pufru. Byla provedena série ředění o 8 koncentracích. Studie byla provedena během 3 dnů, kdy se střídali 3 operátoři a použily se 2 šarže soupravy QFT-Plus ELISA kit. Každý den testování bylo testováno 5 replikátů každé koncentrace v rámci každé sady sériových ředění, celkem 45 replikátů pro každé ředění koncentrace IFN- $\gamma$  pro každou šarži soupravy QFT-Plus ELISA kit. Hodnota LoD pro každou šarži z testovaných šarží soupravy QFT-Plus ELISA kit byla vypočtena samostatně, jak je uvedeno v tabulce 7.

**Tabulka 7. Odhadované hodnoty LoD (IU/ml) pro 2 šarže soupravy QFT-Plus ELISA Kit**

Souprava QFT-Plus ELISA Kit	Pravděpodobnost	Odhadovaná koncentrace (IU/ml)	Dolní 95% mez spolehlivosti odhadu	Horní 95% mez spolehlivosti odhadu
Souprava 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Souprava 2	0,95	0,065	0,060	0,073

### Interferující látky

Byla provedena studie s cílem stanovit vliv potenciálních interferujících látek na účinnost detekce IFN- $\gamma$  při analýze QFT-Plus ELISA. Interferující látky zahrnuté do tohoto testování byly: triglyceridy (celkové), hemoglobin, protein (celkové sérum), bilirubin (konjugovaný), bilirubin (nekonjugovaný), abakavir sulfát, cyklosporin a prednisolon. Bylo připraveno pět plazmatických směsí se známými koncentracemi IFN- $\gamma$  s použitím různých koncentrací interferujících látek. Základní hladina IFN- $\gamma$  ve směsi byla předem připravena s předem stanoveným množstvím IFN- $\gamma$  (přibližně 0,21, 0,45 a 1,4 IU/ml). Tato směs byla poté použita k přípravě směsí interferujících látek. Testované koncentrace interferujících látek byly 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl a 20 mg/dl. Cílové koncentrace interferujících látek byly založeny na referenčních intervalech, patologických hodnotách, terapeutických rozmezích a toxických rozmezích nebo podle doporučení prodejce či obecných klinických

úrovni. Pro každou úroveň koncentrace vzorku interferujících látek bylo testováno šest replikátů. Pro každou koncentraci vzorku byl proveden dvouvýběrový t-test, který porovnával rozdíl střední hodnoty log<sub>10</sub> (IU/ml) primární hladiny interferující látky s kontrolou (tj. hladinou bez interferující látky), jak je uvedeno v tabulce 8 a 9. Byl rovněž uveden odhadovaný rozdíl v průměrné odpovědi spolu s odpovídajícími oboustrannými 95% mezemi spolehlivosti a p-hodnotou.

**Tabulka 8. Log<sub>10</sub> IU/ml: Souhrnná tabulka t-testu pro rozdíly středních hodnot mezi kontrolní hladinou a primární hladinou interferující látky pro každou interferující látku a každou hladinu koncentrace IFN-γ.**

Interferující látka	Hladina interferující látky	Koncentrace vzorku (IU/ml)	Rozptyly	Rozdíl střední hodnoty	Dolní 95% CI	Horní 95% CI	P-hodnota	Splněno
Triglyceridy	Vysoká	1,4	Rovno	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ano
		0,45	Rovno	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ano
		0,21	Rovno	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ano
Hemoglobin	Vysoká	1,4	Rovno	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ano
		0,45	Rovno	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ano
		0,21	Rovno	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ano
Protein	Vysoká	1,4	Rovno	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ano
		0,45	Rovno	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ano
		0,21	Rovno	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ano
Konjugovaný bilirubin	Vysoká	1,4	Rovno	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ano
		0,45	Rovno	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ano
		0,21	Rovno	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ano
Nekonjugovaný bilirubin	Vysoká	1,4	Rovno	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ano
		0,45	Rovno	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ano
		0,21	Rovno	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ano
Abakavir	Vysoká	1,4	Rovno	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ano
		0,45	Rovno	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ano
		0,21	Rovno	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ano

Interferující látka	Hladina interferující látky	Koncentrace vzorku (IU/ml)	Rozptyly	Rozdíl střední hodnoty	Dolní 95% CI	Horní 95% CI	P-hodnota	Splněno
Cyklosporin	Vysoká	1,4	Rovno	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ano
		0,45	Rovno	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ano
		0,21	Rovno	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ano
Prednisolon	Vysoká	1,4	Rovno	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ano
		0,45	Rovno	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ano
		0,21	Rovno	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ano

**Tabulka 9. Log10 IU/ml: Souhrnná tabulka t-testu pro rozdíly středních hodnot mezi kontrolní hladinou a vysokou hladinou interferující látky pro každou interferující látku a každou hladinu koncentrace IFN- $\gamma$**

Interferující látka	Hladina interferující látky	Koncentrace vzorku (IU/ml)	Rozptyly	Rozdíl střední hodnoty	Dolní 95% CI	Horní 95% CI	P-hodnota	Splněno
Triglyceridy	Vysoká	1,4	Rovno	0,053	-0,004	0,110	0,063	Ano
		0,45	Rovno	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Ano
		0,21	Rovno	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ano
Hemoglobin	Vysoká	1,4	Rovno	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ano
		0,45	Rovno	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ano
		0,21	Rovno	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ano
Protein	Vysoká	1,4	Rovno	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ano
		0,45	Rovno	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ano
		0,21	Rovno	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ano
Konjugovaný bilirubin	Vysoká	1,4	Rovno	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ano
		0,45	Rovno	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ano
		0,21	Rovno	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ano
Nekonjugovaný bilirubin	Vysoká	1,4	Rovno	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ano
		0,45	Rovno	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ano
		0,21	Rovno	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ano
Abakavir	Vysoká	1,4	Rovno	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ano
		0,45	Rovno	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ano
		0,21	Rovno	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ano

Interferující látka	Hladina interferující látky	Koncentrace vzorku (IU/ml)	Rozptyly	Rozdíl střední hodnoty	Dolní 95% CI	Horní 95% CI	P-hodnota	Splněno
Cyklosporin	Vysoká	1,4	Rovno	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ano
		0,45	Rovno	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ano
		0,21	Rovno	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ano
Prednisolon	Vysoká	1,4	Rovno	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ano
		0,45	Rovno	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ano
		0,21	Rovno	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ano

Výsledky neprokázaly žádné významné rozdíly mezi primární hladinou interferující látky a kontrolou (hladina bez interferující látky) a pro vysokou hladinu interferující látky s výjimkou hladiny koncentrace triglyceridů 0,45 IU/ml. Rozdíl střední hodnoty byl stanoven v rozmezí +/- 2 směrodatné odchylky. To dokazuje, že rozdíl je v rámci očekávané variability analýzy a že triglyceridy neměly rušivý vliv na analýzu QFT-Plus ELISA.

### Klinická účinnost

#### Klinická specifita

Byla provedena multicentrická studie hodnotící klinickou specifitu analýzy QFT-Plus u 733 subjektů studie, u nichž bylo předpokládáno buď nízké riziko infekce M. tuberculosis, nebo nebyly předpokládány žádné rizikové faktory pro vystavení infekci nebo onemocnění. Rizikové faktory expozice TBC byly stanoveny pomocí standardizovaného dotazníku během testování. Studie byla provedena na 4 nezávislých pracovištích, včetně 1 v USA, 2 v Japonsku a 1 v Austrálii. QFT-Plus byla porovnána s QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Souhrn údajů o klinické specifitě, stratifikované podle místa studie a regionu, je uveden na obrázku 3.

Výsledky účinnosti jsou založeny na celkovém počtu platných testů. Nebyly zjištěny žádné neurčité výsledky.

Pracoviště	Pozitivní			Negativní		Neurčitý		Specifická (95% CI)	
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Spojené státy									
(č. 1) USA-4	212	2	4	210	208	0	0	99,06 % (210/212) (96,63–99,74)	98,11 % (208/212) (95,25–99,26)
Japonsko									
(č. 2) JPN-3	106	1	2	105	104	0	0	99,06 % (105/106) (94,85–99,83)	98,11 % (104/106) (93,38–99,48)
(č. 3) JPN-1	216	3	5	213	211	0	0	98,61 % (213/216) (96,00–99,53)	97,69 % (211/216) (94,70–99,01)
Japonsko celkem	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85–99,52)	97,83 % (315/322) (95,6–98,9)
Austrálie									
(č. 4) AU-3	199	8	9	191	190	0	0	95,98 % (191/199) (92,27–97,95)	95,48 % (190/199) (91,63–97,60)

**Obrazek 3. Specifická analýza QFT-Plus**

Specifická analýza QFT-Plus byla 98,11 % v USA, 97,83 % v Japonsku a 95,48 % v Austrálii. Celková specifická analýza QFT-Plus byla 97,27 % (713/733). Specifická analýza QFT byla 99,06 % v USA, 98,76 % v Japonsku a 95,98 % v Austrálii. Celková specifická analýza QFT-Plus byla 98,09 % (719/733).

Rozdělení výsledků podle typu zkumavky TB Antigen a jejich kombinací je uvedeno jako příklad očekávaných výsledků v populaci s nízkým rizikem na obrázku 4.



Interpretace na základě TB Antigenu – Nil				
IU/ml v	TB1	TB2	QFT-Plus (pozitivní u TB1 a/nebo TB2)*	Konkordantní pozitivita TB1 a TB2 (alternativní analýza) <sup>†</sup>
Pozitivní	10	18	20	8
Negativní	723	715	713	725
Neurčitý	0	0	0	0
Specifická (95% CI)	–	–	97,3 % (713/733) (95,8–98,2)	–
Míra negativity (95% CI)	98,6 % (723/733) (97,5–99,3)	97,5 % (715/733) (96,2–98,4)	–	98,9 % (725/733) (97,9–99,5)

\* Interpretace založená na hodnotě TB antigenu – Nil > 0,35 IU/ml v obou zkumavkách (TB1 i TB2) nebo v jedné ze zkumavek TB, aby splňovala interpretační kritéria pro stanovení positivity u analýzy QFT-Plus (TB1 nebo TB2).

<sup>†</sup> Alternativní analýza je uvedena pouze pro informaci.

#### **Obrázek 4. Specifická analýza QFT-Plus podle jednotlivých zkumavek TB Antigen.**

U subjektů s nízkým rizikem infekce TBC mělo pozitivní výsledek celkem 20 ze 733 subjektů. Z nich pouze 8 subjektů mělo hodnotu > 0,35 IU/ml ve zkumavkách TB1 i TB2.

Ve studijní kohortě s nízkým rizikem bylo provedeno srovnání analýz QFT a QFT-Plus, které ukázalo celkovou shodu 97,5 % (715/733) a míru negativní shody 98,3 % (707/719).

#### **Klinická citlivost**

Vzhledem k tomu, že neexistuje žádný definitivní standardní test pro LTBI, je náhradou mikrobiologická kultivace *M. tuberculosis*, protože infekce TBC je nezbytným předstupněm onemocnění.

Byla provedena multicentrická studie hodnotící klinickou citlivost analýzy QFT-Plus, která zahrnovala 434 subjektů studie, u nichž se vyskytly známky a příznaky aktivního onemocnění *M. tuberculosis* potvrzené kultivací a/nebo PCR; tiito pacienti nebyli léčeni na TBC anebo byli léčeni ≤ 14 dní před odběrem krve. Studie byla provedena na 7 nezávislých pracovištích, včetně 3 v USA, 3 v Japonsku a 1 v Austrálii. QFT-Plus byla porovnána s GIT. Souhrn údajů o klinické citlivosti, stratifikované podle místa studie a země, je uveden na obrázku 5. Výsledky účinnosti jsou založeny na celkovém počtu platných testů. Četnost neurčitých výsledků pro GIT byla 2,3 % (10/434) a pro QFT-Plus byla 2,5 % (11/434).

Pracoviště	N	Pozitivní		Negativní		Neurčitý		Citlivost (n/N) (95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Spojené státy									
(č. 1) USA-5	15	13	13	2	2	0	0	86,67 % (13/15) (62,12–96,26)	86,67 % (13/15) (62,12–96,26)
(č. 2) USA-1	33	29	29	4	4	0	0	87,88 % (29/33) (72,67–95,18)	87,88 % (29/33) (72,67–95,18)
(č. 3) USA-4	5	5	5	0	0	0	0	100,0 % (5/5) (56,55–100,0)	100,0 % (5/5) (56,55–100,0)
Spojené státy celkem	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)
Japonsko									
(č. 4) JPN-2	76	72	67	1	3	3	6	98,63 % (72/73) (92,64–99,76)	95,71 % (67/70) (88,14–98,53)
(č. 5) JPN-3	99	97	98	2	1	0	0	97,98 % (97/99) (92,93–99,44)	98,99 % (98/99) (94,50–99,82)
(č. 6) JPN-1	177	159	157	12	15	6	5	92,98 % (159/171) (88,14–95,94)	91,28 % (157/172) (86,11–94,64)
Japonsko celkem	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91–97,33)	94,43 % (322/341) (91,5–96,4)
Austrálie									
(č. 7) AU-2	29	27	29	1	0	1	0	96,43 % (27/28) (82,29–99,37)	100,0 % (29/29) (88,30–100,0)

**Obrázek 5. Shrnutí výkonnosti studie klinické citlivosti stratifikované podle místa, země a celkové**

Upozorňujeme, že analýza znázorněná na obrázku 5 nezahrnuje neurčitě výsledky.

Citlivost analýzy QFT-Plus byla 88,7 % v USA, 94,43 % v Japonsku a 100,0 % v Austrálii. Celková citlivost analýzy QFT-Plus byla 94,09 % (398/423). Citlivost analýzy QFT byla 88,7 % v USA, 95,63 % v Japonsku a 96,43 % v Austrálii. Celková citlivost analýzy QFT byla 94,81 % (402/424).

Rozdělení výsledků podle typu zkumavky TB Antigen a jejich kombinací je uvedeno jako příklad očekávaných výsledků v populaci s potvrzenou infekcí TBC na obrázku 6.

Interpretace na základě TB Antigenu – Nil IU/ml v	TB1	TB2	QFT-Plus (pozitivní u TB1 a/nebo TB2)
Pozitivní	388	397	398
Negativní	32	26	25
Neurčitý	14	11	11
Citlivost (95% CI)	–	–	94 % (398/423) (91,4–96,0)
Míra pozitivity* (95% CI)	92,4 % (388/420) (89,4–94,6)	93,9 % (397/423) (91,1–95,8)	–

\* S vyloučením neurčitých hodnot.

**Obrázek 6. Výsledky studie citlivosti analýzy QFT-Plus podle zkumavky TB Antigen**

Srovnání analýz GIT a QFT-Plus v kohortě s kultivačně potvrzenou aktivní TBC (kohorty studie citlivosti) ukázalo celkovou shodu 95,9 % a míru pozitivní shody 97,3 % (391/402).

Výkonnost u subjektů s identifikovanými rizikovými faktory pro infekci MTB (osoby se smíšeným rizikem)

Kohorta 601 osob se smíšenými rizikovými faktory pro infekci TBC (např. HIV pozitivita, anamnéza léčby aktivní nebo latentní TBC, expozice aktivnímu případu TBC, status HCW atd.) byla hodnocena pomocí testů QFT-GIT (= QFT) a QFT-Plus. Rizikové faktory byly identifikovány pomocí standardizovaného dotazníku a osoby v době nábory nevykazovaly žádné příznaky spojené s aktivní TBC. Demografické údaje a rizikové faktory jsou uvedeny na obrázku 7.

Celkový počet subjektů (601)		Počet	Procento
Pohlaví	Mužské	539	89,7 %
	Ženské	62	10,3 %
Věk (roky)	Rozsah	18–70	–
	Průměr	46,7	–
Očkování BCG	Ano	15	2,5 %
	Ne	586	97,5 %
HIV pozitivní nebo pozitivní test na HTLV viry	Ano	12	2,0 %
	Ne	589	98 %
Dřívější diagnóza aktivní TBC	Ano	11	1,8 %
	Ne	590	98,2 %
Pozitivní tuberkulinový kožní test (Tuberculin Skin Test, TST) / Mantouxova zkouška na TBC	Ano	47	7,8 %
	Ne	554	92,2 %
Dřívější léčba aktivní nebo latentní TBC	Ano	35	5,8 %
	Ne	566	94,2 %
Pobyt, práce nebo dobrovolnická činnost (> 1 měsíc) ve vězení	Ano	373	62,1 %
	Ne	228	37,9 %
Pobyt, práce nebo dobrovolnická činnost (> 1 měsíc) v útluku pro bezdomovce	Ano	525	87,4 %
	Ne	76	12,6 %
Pracovník ve zdravotnictví	Ano	8	1,3 %
	Ne	593	98,7 %
Blízký kontakt s osobou s aktivním onemocněním TBC nebo s podezřením na toto onemocnění	Ano	9	1,5 %
	Ne	592	98,5 %

**Obrázek 7. Demografické údaje a faktory spojené s rizikem infekce TBC ve smíšené kohortě.**

V této populaci mělo 68/601 (11,3 %) subjektů pozitivní výsledek analýzy QFT-Plus. Z 68 subjektů s pozitivním výsledkem analýzy QFT-Plus bylo 62 subjektů pozitivních podle zkumavek TB1 i TB2, 2 subjekty byly pozitivní pouze dle zkumavky TB1 a 4 subjekty byly pozitivní pouze dle TB2. Nebyly zaznamenány žádné neurčité výsledky (0/601).

QFT		Pozitivní (+)	Negativní (-)	Celkem
	Pozitivní (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Negativní (-)	1*	532	533
	Celkem	64	537	601

\* Všech 6 neshodných vzorků mělo hladiny IFN- $\gamma$  ve zkumavkách TB Antigen, které se blížily mezní hodnotě analýzy.

**Obrázek 8. Shrnutí účinnosti: Analýza QFT-Plus oproti QFT u subjektů se známými rizikovými faktory pro LTBI.**

Míra pozitivní shody a míra negativní shody mezi výsledky QFT a QFT-Plus byly následující:

- Míra pozitivní shody: 98,44 % (63/64), 95% CI (91,67, 99,72)
- Míra negativní shody: 99,07 % (532/537), 95% CI (97,84, 99,60)

Tabulka 8 znázorňuje účinnost analýzy QFT-Plus ve srovnání s analýzou QFT u subjektů studie očkovanych BCG vakcínou.

QFT		Pozitivní (+)	Negativní (-)	Celkem
	Pozitivní (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negativní (-)	3	268	271
	Celkem	69	273	342*

\* Dva subjekty studie citlivosti byly z analýzy vyloučeny z důvodu neurčitých výsledků.

**Obrázek 9. Účinnost analýzy QFT-Plus ve srovnání s analýzou QFT u subjektů studie očkovanych BCG vakcínou (kombinované údaje z citlivosti, specifity a subjektů studie LTBI).**

Výsledná míra pozitivní shody a míra negativní shody jsou následující:

Míra pozitivní shody: 95,6 % (66/69), 95% CI (87,98, 98,51)

- Míra negativní shody: 98,2 % (268/273), 95% CI (95,79, 99,22)

Klinická účinnost byla prokázána na základě systematické rešerše literatury, studií klinické účinnosti s ukazateli klinické účinnosti, jako je citlivost, specifita, míra pozitivní shody (positive percent agreement, PPA), míra negativní shody (negative percent agreement, NPA), shoda s jinými analýzami IGRA a (publikované) zkušenosti získané rutinním diagnostickým testováním. Posouzení těchto zdrojů ukázalo, že klinická účinnost testu QFT-Plus je pro jeho zamýšlené použití přiměřená.

<b>6.4 Souhrn dat účinnosti z jiných zdrojů, je-li to relevantní</b>	Nevztahuje se
<b>6.5 Celkový souhrn funkční způsobilosti a bezpečnosti</b>	Pokud jde o bezpečnost, celkové posouzení přínosů a rizik, založené na systematické rešerši literatury a databází, činnostech posuzování rizik (posouzení zdravotnických rizik, posouzení výrobních a uživatelských rizik), činnostech vigilance prováděných společností QIAGEN a zkušenostech získaných při rutinním diagnostickém testování, podporuje příznivý poměr přínosů a rizik testu QFT-Plus a je přiměřené vzhledem k současnému stavu techniky.
<b>6.6 Probíhající nebo plánované sledování účinnosti po uvedení na trh</b>	<p>Na základě hustoty a platnosti dostupných analytických a klinických údajů nejsou v současné době pro test QFT-Plus žádné otevřené otázky. Shromážděné důkazy prokazují, že analýza QFT-Plus splňuje požadavky na hodnocení účinnosti a funkční způsobilosti; test je považován za bezpečný a účinný pro zamýšlené použití a nepřetrvávají žádná přijatelná zbytková rizika. Dospělo se k závěru, že v současné době nejsou pro tento prostředek vyžadovány žádné činnosti PMPF.</p> <p>Společnost QIAGEN zavedla a udržuje programy dozoru, které rutinně monitorují klinickou účinnost a bezpečnost produktu. To zahrnuje proaktivní shromažďování a hodnocení bezpečnosti, účinnosti, vědeckých údajů a přehodnocování poměru přínosů a rizik. Údaje po uvedení na trh se shromažďují z různých zdrojů, jako jsou klinické zkušenosti s prostředkem při běžném používání, zpětná vazba od uživatelů/distributorů/dovozců, sledování trendů, prozkoumávání příslušné publikované technické a vědecké literatury nebo údaje o kvalitě. Kromě toho se vyhodnocují zprávy o bezpečnosti a nežádoucích příhodách.</p>
<b>7. Metrologická návaznost přiřazených hodnot</b>	
<b>7.1 Vysvětlení měrné jednotky, je-li to relevantní</b>	<p>Informace a pokyny poskytnuté výrobcem jsou pro určeného uživatele snadno pochopitelné a použitelné, aby dokázal správně interpretovat výsledek poskytnutý přístrojem a vyhnul se zavádějícím informacím.</p> <p>Pro analýzu nezpracovaných dat a výpočet výsledků může být použit software QFT-Plus Analysis Software. Ten je k dispozici na webových stránkách <a href="http://www.QuantiFERON.com">www.QuantiFERON.com</a>. Ujistěte se, že používáte nejnovější verzi softwaru QFT-Plus Analysis Software.</p>

Software provádí vyhodnocení kontroly kvality analýzy, vytváří standardní křivku a poskytuje výsledky testu pro každý subjekt.

Software hlásí všechny koncentrace vyšší než 10 IU/ml jako „> 10“, protože tyto hodnoty jsou mimo validovaný lineární rozsah analýzy ELISA.

Jako alternativa k použití softwaru QFT-Plus Analysis Software je možné výsledky stanovit dle následující metody.

#### Generování standardní křivky a hodnot vzorků

Pokud není použit software QFT-Plus Analysis Software

Pokud není použit software QFT-Plus, stanovení standardní křivky a určení hodnot IU/ml u vzorku vyžaduje tabulkový procesor, například Microsoft® Excel®.

Použití tabulkového procesoru:

1. Určete střední hodnoty OD replikátů standardů soupravy na každé destičce.
2. Sestrojte standardní křivku  $\log(e) - \log(e)$  vynesemím hodnoty  $\log(e)$  střední hodnoty OD (osa y) oproti hodnotě  $\log(e)$  koncentrace standardů IFN- $\gamma$  v IU/ml (osa x). U těchto výpočtů se vynechává nulový standard. Pomocí regresní analýzy vypočtete nejlepší proložení standardní křivky.
3. Použijte standardní křivku ke stanovení koncentrace IFN- $\gamma$  (IU/ml) pro každý testovaný vzorek plazmy s použitím hodnoty OD pro každý vzorek.
4. Tyto výpočty je možné provádět pomocí softwarových balíčků, které jsou k dispozici se čtečkami mikrotitračních destiček a standardního tabulkového procesoru nebo statistického softwaru (například Microsoft Excel). Doporučuje se, aby byly tyto balíčky použity k výpočtu regresní analýzy, koeficientu variace (Coefficient of Variation, % CV) pro standardy korelačního koeficientu (r) standardní křivky.

Hodnoty IFN- $\gamma$  (v IU/ml) pro zkumavky TB1, TB2 a Mitogen jsou korigovány na pozadí odečtením hodnoty IU/ml získané pro příslušnou kontrolu Nil. Tyto korigované hodnoty se používají pro interpretaci výsledků testu.

	<p><b>Kontrola kvality testu</b>  Přesnost výsledků testu závisí na vytvoření přesné standardní křivky. Proto musí být výsledky odvozené od standardů před interpretací výsledky testů vzorků prošetřeny.</p> <p>Aby byla analýza ELISA platná:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Střední hodnota OD pro standard 1 musí být <math>\geq 0,600</math>.</li> <li>• % CV pro hodnoty replikátu standardu 1 a standardu 2 musí být <math>\leq 15 \%</math>.</li> <li>• Hodnoty OD replikátu pro standard 3 a standard 4 se nesmějí lišit o více než 0,040 jednotek optické hustoty od jejich střední hodnoty.</li> <li>• Korelační koeficient (r) vypočtený ze středních hodnot absorbance těchto standardů musí být <math>\geq 0,98</math>.</li> <li>• Pokud výše uvedená kritéria nejsou splněna, bude cyklus testu neplatný a musí být zopakován.</li> <li>• Střední hodnota OD pro nulový standard (ředící roztok Green Diluent) musí být <math>\leq 0,150</math>. Jestliže je střední hodnota OD <math>&gt; 0,150</math>, je nutné prověřit postup promývání destiček.</li> </ul> <p>Software QFT-Plus Analysis Software vypočítá tyto parametry kontroly kvality a vytvoří zprávu.</p>
<p><b>7.2 Identifikace použitých referenčních materiálů a/nebo referenčních měřicích postupů vyššího řádu, které výrobce používá pro kalibraci prostředku</b></p>	<p>Analýza QFT-Plus ELISA využívá rekombinantní lidský standard IFN-<math>\gamma</math>, jenž byl analyticky srovnán s referenčním přípravkem IFN-<math>\gamma</math> (ref. NIH: Gxg01-902-535).</p>
<p><b>8. Navrhovaný profil a školení uživatelů</b></p>	
<p><b>8.1 Navrhovaný profil a školení uživatelů</b></p>	<p>Tato souprava je určena pro profesionální použití.</p> <p>Tento produkt je určen k použití personálem speciálně instruovaným a vyškoleným v technikách správné laboratorní praxe, který je důkladně obeznámen s touto technologií.</p> <p>Tento produkt je určen k použití personálem speciálně instruovaným a vyškoleným v technikách správné laboratorní praxe, který je vyškolen v provádění této analýzy.</p>



# Historie revizí

Číslo revize SSP	Datum vydání	Popis změny	Revize validovaná oznámeným subjektem
01	Únor 2023	Vytvoření dokumentu	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Ano</b> <b>Jazyk validace: Angličtina</b>  <input type="checkbox"/> <b>Ne (platí pouze pro třídu C (IVDR, čl. 48 odst. 7), pro kterou oznámený subjekt dokument SSP ještě nevalidoval)</b>
02	Únor 2024	Převod do nové šablony podle MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Ano</b> <b>Jazyk validace: Angličtina</b>  <input type="checkbox"/> <b>Ne (platí pouze pro třídu C (IVDR, čl. 48 odst. 7), pro kterou oznámený subjekt dokument SSP ještě nevalidoval)</b>