



Februar 2024

QuantiFERON®-TB Gold Plus ELISA Kit – oversigt over sikkerhed og ydeevne



2 x 96 (622120)

Version 1

IVD

Til in vitro-diagnostisk brug

Til brug sammen med QuantiFERON®-TB Gold Plus Blood Collection
Tubes

CE0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Tyskland

R2 **MAT**

Oversigt over sikkerhed og ydeevne

Denne oversigt over sikkerhed og ydeevne (Summary of Safety and Performance (SSP)) er beregnet til at give offentligheden adgang til en opdateret oversigt over hovedaspekterne ved enhedens sikkerhed og ydeevne.

Formålet med SSP er ikke at erstatte brugsanvisningen som det primære dokument til at sikre sikker brug af enheden, og formålet er heller ikke at levere diagnostiske eller terapeutiske forslag til tilsigtede brugere.

De følgende oplysninger er beregnet til professionelle brugere.

Dokumentrevision: Rev.02

Udstedelsesdato: Februar 2024 Rev.02

Producentens referencenummer for SSP: ikke relevant

1. Identifikation af enheden og generelle oplysninger	
1.1 Enhedens handelsnavn(e)	<p>Fjerde generation af QuantiFERON-TB-teknologien</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) 622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA 622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes 622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25ct) 622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 622222 QFT-Plus) Single Patient Pack (pakke med 10) 623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25ct) 623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (pakke med 10)</p>
1.2 Producentens navn og adresse	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Tyskland</p>
1.3 Producentens single registration number (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 Grundlæggende UDI-DI	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA) 4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
1.5 Europæisk nomenklatur for medicinsk udstyr (EMDN) beskrivelse/tekst	<p>EMDN-kode (5. niveau): W01050107, MYKOBAKTERIEGEN + -ART (QFT ELISA)</p> <p>EMDN-kode (5. niveau): W05010101, Udstyr til venøs eller arteriel blodprøvetagning (QFT-rør)</p>
1.6 Udstyrets risikoklasse	Klasse C
1.7 Angivelse af, om det er udstyr til patientnær test og/eller ledsagende diagnostisk test	QuantiFERON®-TB Gold Plus er ikke udstyr til patientnær test eller ledsagende diagnostisk test.

1.8 Årstal for udstedelse af første certifikat i henhold til direktiv (EU) 2017/746, som omfatter udstyret	QuantiFERON-TB Gold Plus er blevet certificeret i henhold til EU-direktiv 2017/746 i 2023.
1.9 Autoriseret repræsentant hvis relevant – navn og SRN	Ikke relevant
1.10 Bemyndigende organ og individuelt identifikationsnummer (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Tyskland TÜV: 0197
2. Tilsigtet anvendelse af udstyret	
2.1 Tilsigtet formål	QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)-analysen er en in vitro-diagnostisk test, der benytter en peptidcocktail, som simulerer ESAT-6- og CFP-10-proteiner til stimulering af celler i hepariniseret fuldblod. Påvisning af interferon-gamma (IFN- γ) vha. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) anvendes til at identificere in vitro-responser på de peptidantigener, der er forbundet med Mycobacterium tuberculosis-infektion. QFT-Plus er en indirekte test for M. tuberculosis-infektion (herunder sygdom) og skal anvendes i sammenhæng med risikovurdering, radiografi og andre medicinske og diagnostiske vurderinger.
2.2 Indikation(er) og målpopulation (er)	LTBI-test er ønskeligt, når det er muligt at identificere personer med høj risiko for at udvikle aktiv TB, så der kan overvejes TB-forebyggende behandling. Baseret på anbefalinger fra WHO: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf) er LTBI-test påkrævet for højrisikogrupper inklusive, men ikke begrænset til, kontaktpersoner i hjemmet over 5 år, patienter med silikose, personer på hæmodialyse, behandling med anti-TNF-

	<p>middel, klargøring til transplantation samt andre risikogrupper i henhold til nationale retningslinjer.</p>
<p>2.3 Begrænsninger og/eller kontraindikationer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Resultaterne af QFT-Plus-test skal anvendes i sammenhæng med hver enkelt persons epidemiologiske anamnese, aktuelle helbredstilstand og andre diagnostiske vurderinger. • Prøver fra personer med Nil-værdier, der er højere end 8 IE/mL, klassificeres som "Ubestemmelig", da en 25 % højere respons på TB-antigener kan være uden for analysens måleområde. • Et positivt QFT-Plus-resultats prædiktive værdi i forbindelse med diagnosticering af <i>M. tuberculosis</i>-infektion afhænger af risikoen for infektion, som blandt andet vurderes ud fra historiske, epidemiologiske og diagnostiske fund. • En diagnosticering af LTBI kræver, at tuberkulose udelukkes fra den medicinske evaluering inklusive en vurdering af aktuelle medicinske og diagnostiske tests for sygdom som indikeret. • Et negativt resultat skal vurderes under hensyntagen til patientens medicinske og historiske data i forhold til risikoen for <i>M. tuberculosis</i>-infektion og risikoen for udvikling af tuberkulose, især hvis der er tale om patienter med nedsat immunforsvar. • Upålidelige eller ubestemmelige resultater kan forekomme på grund af afvigelser fra den procedure, der er beskrevet på indlægssedlen <ul style="list-style-type: none"> o Fejlagtig transport/håndtering af blodprøve o Forhøjede niveauer af cirkulerende IFN-γ eller tilstedeværelse af heterofile antistoffer o Overstigelse af validerede blodtider fra blodprøveudtagning til inkubering.
<p>3. Beskrivelse af udstyret</p>	
<p>3.1 Beskrivelse af udstyret, herunder betingelser for brug af udstyret</p>	<p>QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus)-analysen er en in vitro-diagnostisk test, der benytter en peptidcocktail, som simulerer ESAT-6- og CFP-10-proteiner til stimulering af celler i hepariniseret fuldblod. Påvisning af interferon-γ (IFN-γ) vha. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) anvendes til at identificere in vitro-responser på de peptidantigener, der er forbundet med <i>Mycobacterium tuberculosis</i>-infektion.</p>

QFT-Plus er en indirekte test for *M. tuberculosis*-infektion (herunder sygdom) og skal anvendes i sammenhæng med risikovurdering, radiografi og andre medicinske og diagnostiske vurderinger.

Dette kit er beregnet til professionel brug.

Analysen QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) skal anvendes af uddannet personale i et laboratoriemiljø eller af en uddannet bioanalytiker.

Testen QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) er fjerde generation af QuantiFERON-TB-testteknologi til vurdering af cellemidieret respons via en kvantitativ måling af IFN- γ i en fuldblodsprøve. QFT-Plus er en kvalitativ test til måling af cellemidierede immunrespons (CMI-responser) på peptidantigener, der simulerer mykobakterielle proteiner. Disse proteiner, ESAT-6 og CFP-10, mangler i alle BCG-stammer og de fleste ikke-tuberkuløse mykobakterier med undtagelse af *M. kansasii*, *M. szulgai*, and *M. marinum*. Personer, som er smittet med *M. tuberculosis*-komplekse organismer, har sædvanligvis lymfocytter i deres blod, som genkender disse og andre mykobakterielle antigener. Denne genkendelsesproces involverer dannelse og udskillelse af cytokin IFN- γ . Påvisningen og den efterfølgende kvantificering af IFN- γ danner grundlag for denne test.

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes er beregnet til indsamling, opbevaring, inkubation, stimulation og transport af humant blod.

QFT-Plus er en kvalitativ analyse, hvor specialiserede blodprøvetagningsrør, som indeholder peptidantigener, der simulerer *M. tuberculosis*-proteiner, anvendes til opsamling af helblod. Inkubering af blodet forekommer i rørene i 16 til 24 timer, hvorefter plasma opsamles og testes for tilstedeværelsen af IFN- γ , der dannes som svar på peptidantigener.

Fuldblod opsamles i QFT-Plus Blood Collection Tubes, som omfatter et Nil-rør, et TB1-rør, et TB2-rør og et Mitogen-rør. Alternativt kan blodet opsamles i et enkelt blodprøvetagningsrør, der indeholder lithium- eller natriumheparin som antikoagulans, og derefter overføres til QFT-Plus Blood Collection Tubes.

Det er valgfrit at bruge softwaren i forbindelse med udstyret.

	<p>Softwaren udfører en kvalitetskontrolvurdering af analysen, genererer en standardkurve og leverer et testresultat for hver patient. Softwaren rapporterer alle koncentrationer over 10 IE/mL som ">10", idet sådanne værdier ligger under det validerede lineære område for ELISA.</p>
<p>3.2 Hvis udstyret et et kit, beskrivelse af komponenterne (herunder komponenternes lovmæssige status, f.eks. IVDs, medicinsk udstyr og eventuelle grundlæggende UDI-DIs)</p>	<p>QFT-Plus ELISA sælges både som et 2 plade-kit med komponenter og en laboratoriepakke som reference, der indeholder 20 plader og komponenter.</p> <p>QFT-Plus BCTs sælges i pakker med 200 rør (50 Nil-, 50 TB1-, 50 TB2- og 50 Mitogentrør), 100 rør (25 af hver type rør) eller i pakker til en enkelt patient (10 individuelle pakker, som hver indeholder 1 Nil-, 1 TB1-, 1 TB2- og 1 Mitogentrør). QFT-Plus High Altitude BCTs fås også i ovenstående konfigurationer.</p> <p>Beskrivelse af udstyrets komponenter.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikropladestrips (12 x 8 brønde) • IFN-γ Standard, frysetørret • Grøn diluent • Konjugat 100x koncentrat, frysetørret • Vaskebuffer, 20x koncentrat • Enzymsubstratopløsning • Enzymstandsningsopløsning
<p>3.3 En reference til tidligere generation(er) af eventuelle varianter og en beskrivelse af forskellene</p>	<p>QuantiFERON® TB Gold In Tube (QFT) er en 3. generationsanalyse. Det er en analyse med tre rør, som har peptider designet til kun at stimulere MTB-specifikke CD4 T-celler.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil- Negativ kontrol 2. TB Antigen- Påviser primært MTB-specifikke CD4 T-celleresponser 3. Mitogen- Positiv kontrol <p>QFT Plus-analysen bruger en egenudviklet kombination af peptider designet til kontraindikationer og aktivitet. QFT Plus er en analyse med fire rør, som har to TB-rør til påvisning af MTB-specifik cellemedieret respons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil- Negativ kontrol 2. TB1- Påviser primært MTB-specifik CD4 T-cellerespons 3. TB2- Optimeret til påvisning af MTB-specifik CD4 og CD8 T-celleresponser 4. Mitogen- Positiv kontrol

3.4 Beskrivelse af tilbehør beregnet til at blive brugt sammen med udstyret	Ikke relevant - QFT-Plus er en selvstændig analyse.
3.5 Beskrivelse af andet udstyr og andre produkter, som er beregnet til at blive brugt sammen med udstyret	Ikke relevant - QFT-Plus er en selvstændig analyse.
4. Reference til eventuelle harmoniserede standarder og anvendte CS	
4 Harmoniserede standarder og fælles specifikationer (Common Specifications – CS)	<p>De relevante harmoniserede standarder er blevet fulgt med henblik på at bedømme den gældende ydeevne for QFT-Plus.</p> <p>Harmoniserede standarder (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Ydeevnebedømmelse af in vitro-diagnostisk medicinsk udstyr • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Medicinsk udstyr – anvendelse af risikostyring ved medicinsk udstyr • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Medicinsk udstyr – kvalitetsstyringssystemer – lovmæssige krav) • EN ISO 17511:2021 Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik – krav til etablering af metrologisk sporbarhed af værdier tildelt kalibratorer og ægte kontrolmaterialer samt humane prøver • EN ISO 18153:2003 Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik – metrologisk sporbarhed af værdier til katalytisk koncentration af enzymer tildelt kalibratorer og kontrolmaterialer • EN ISO 23640:2015 Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik. Evaluering af stabilitet i reagenser til in vitro-diagnostik • EN ISO/DIS 20916 Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik – kliniske ydelsesstudier ved brug af prøver fra humane forsøgspersoner – god praksis i studier

	<p>Standarder (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods (Evaluering af præcisionsydelse af kvantitative målemetoder): • CLSI EP06-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures (Evaluering af lineariteten af kvantitative måleprocedurer): • CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry (Interferenstestning i klinisk kemi) • CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance (Brugerprotokol til evaluering af kvalitativ testydeevne) • CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures (Evaluering af påvisningsevne for kliniske laboratoriemåleprocedurer) • CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves (Vurdering af den diagnostiske nøjagtighed af laboratorietests ved brug af Receiver Operating Characteristic (ROC)-kurver) • CLSI EP-25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (Evaluering af stabilitet i reagenser til in vitro-diagnostik)
<p>5. Risici og advarsler</p>	
<p>5.1 Restrisici og uønskede bivirkninger</p>	<p>Risici er blevet reduceret så meget som muligt og skønnet acceptable, Brugsanvisningen ("Advarsler og forholdsregler" og "Begrænsning") viser advarsler for restrisici og eventuelle forholdsregler for at holde disse risici under kontrol. De nuværende restrisici er acceptable.</p> <p>Producentens oplysninger og anvisninger er nemme at forstå og anvende for den tilsigtede bruger, så udstyrets resultater kan fortolkes korrekt, og så forkerte oplysninger kan undgås.</p> <p>Resultater fra QFT-Plus-test skal anvendes i sammenhæng med risikovurdering, radiografi og anden medicinsk og diagnostisk evaluering.</p>

	<p>Prøver fra personer med Nil-værdier, der er højere end 8 IE/mL, klassificeres som "Ubestemmelig", da en 25 % højere respons på CMV-antigener kan være uden for analysens måleområde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et negativt QFT-Plus-resultat udelukker ikke muligheden for en M. tuberculosis-infektion eller TB-sygdom: falsk-negative resultater kan skyldes infektionsstadiet (f.eks. prøve taget før udviklingen af cellulær respons), komorbide tilstande, som påvirker immunfunktion, forkert håndtering af blodprøvetagningsrør efter venepunktur, fejl i analysen eller andre immunologiske variabler. <p>Upålidelige eller ubestemmelige resultater kan forekomme som følge af:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afrivelse fra den procedure, der er beskrevet på indlægssedlen • Fejlagtig transport/håndtering af blodprøve • For høje niveauer af cirkulerende IFN-γ eller tilstedeværelsen af heterofile antistoffer • Overstigelse af validerede blodtider fra blodprøveudtagning til inkubering.
<p>5.2 Advarsler og forholdsregler</p>	<p>Kittet må ikke anvendes, hvis en eller flere af reagensflaskerne viser tegn på beskadigelse eller lækage inden brug.</p> <p>Vigtigt: Inspicer hætteglassene før brug. Konjugat- eller IFN-γ Standard-hætteglas må ikke bruges, hvis der er tegn på skader, eller hvis gummiforseglingen er i stykker. Beskadigede hætteglas må ikke bruges. Træf de fornødne forholdsregler for at bortskaffe dem sikkert. Anbefaling: Brug en decrimper-tang til hætteglas til at åbne konjugat- eller IFN-γ Standard-hætteglas for at minimere risikoen for personskade pga. metalforseglingen.</p> <p>Hvis du har mistanke om, at QFT-Plus Blood Collection Tubes er blevet beskadiget, eller at steriliseringen er blevet kompromitteret, skal du kontakte QIAGEN Teknisk Service.</p>

Thimerosal bruges som konserveringsmiddel i visse QFT-Plus-reagenser. Det kan være giftigt ved indtagelse, indånding eller kontakt med huden. Der skal altid anvendes laboratoriekittel, engangshandsker og beskyttelsesbriller, når der arbejdes med kemiske stoffer. For yderligere oplysninger skal du tjekke de relevante sikkerhedsdatablade online i et praktisk og kompakt PDF-format, som kan ses og udskrives på www.qiagen.com/safety.

QuantIFERON Enzyme Stopping Solution: Indeholder svovlsyre. Advarsel! Kan være metalætsende. Forårsager hudirritation. Forårsager alvorlig øjenirritation. Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse.

QuantIFERON Enzyme Substrate Solution: Advarsel! Forårsager let hudirritation. Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse.

QuantIFERON Green Diluent:

Indeholder: tartrazin. Advarsel! Kan forårsage allergisk hudreaktion. Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse.

- Den rekonstituerede kitstandard har en holdbarhed på op til 3 måneder, hvis den opbevares ved 2 til 8 °C. Notér den dato, hvor Kit Standard (Kitstandarden) blev rekonstitueret.
- Det rekonstituerede konjugat 100X koncentrat opbevares ved 2 til 8 °C og anvendes inden for 3 måneder. Notér den dato, hvor konjugatet blev rekonstitueret.
- Konjugat med brugsstyrke skal anvendes inden for 6 timer efter fremstilling.
- Vaskebuffer med brugsstyrke kan opbevares ved stuetemperatur i op til 2 uger.

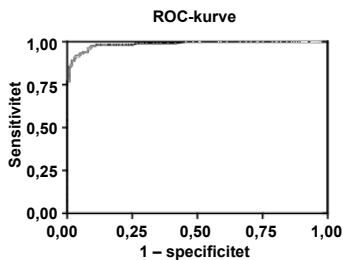
<p>5.3 Andre relevante aspekter ved sikkerhed, herunder en oversigt over eventuelle korrigerende handlinger (FSCA inklusive FSN), hvis relevant</p>	<p>Der har ikke været nogen korrigerende handlinger for QFT TB Plus. Der er ikke identificeret nye farer for dette produkt.</p>
<p>6. Oversigt over ydeevneevaluering og opfølgning på ydeevner efter markedsføring (PMPF)</p>	
<p>6.1 Oversigt over udstyrets videnskabelige validitet</p>	<p>QFT-Plus-analysen, inklusive tidligere generationer, måler produktionen af IFN-γ ved MTB-specifikke T-celler til at identificere in vitro-responser til de antigener, der er associeret med MTB-infektion. Nedenfor vises en oversigt over det videnskabelige grundlag for QFT-Plus, tilknytning af analyt IFN-γ ved T-celler efter udsættelse for MTB-antigener til påvisning af den kliniske tilstand, MTB-infektion (TBI).</p> <p>Nuværende nationale og internationale anbefalinger anerkender den kritiske vigtighed af TBI-screening som en nøgelfaktor til reducere og eliminere af TB-incidens. Da TBI er en ikke-infektøs tilstand, kan det kun påvises ved brug af indirekte immunologiske metoder. To hovedmetoder til LTBI-diagnose inkluderer tuberkulin-hudprøvetest (TST) og interferon-gamma frigivende analyser (IGRA) [WHO Global Tuberculosis Report 2023 https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p> <p>QFT-Plus er det mest kendte IGRA til TBI-diagnose i verden. Mange publikationer viser dets fremragende ydeevne i højrisikogrupper og fra oktober 2023 har over 100 millioner tests været brugt verden over. Der blev særligt demonstreret fremragende ydeevne (høj sensitivitet og specificitet) af QFT-Plus for hovedsageligt højrisikogrupper inklusive børn, personer som lever med HIV, personer på immunsuppressive behandlinger, migranter, aktive TB-kontaktpersoner osv. [1, 2, 3, 4]. Fremragende ydeevne af QFT-Plus i forskellige højrisikogrupper inklusive børn er blevet bekræftet i oprindelige studier samt i systematiske og forklarende vurderinger [5].</p>

QFT-Plus er blevet anbefalet af både Verdenssundhedsorganisationen (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] og centre for forebyggelse af og kontrol med sygdomme (CDC) samt Det europæiske center for forebyggelse af og kontrol med sygdomme (ECDC) [9]. Anbefalingerne fra internationale myndigheder var baseret på flere publikationer inklusive den oprindelige dokumentation og systematiske vurderinger, som viste en fremragende ydeevne af QFT-Plus i forskellige populationer inklusive WHO-definerede risikogrupper for TB-infektion og TB-reakivering.

Publicerede studier viser, at QFT-Plus-analysen har en højere sensitivitet hos kontaktpersoner i hjemmet og hos immunkompromitterede personer (HIV, rheumatoid arthritis, ældre personer og dem med lavt antal CD4 T-celler, hvilket demonstrerede en specificitet, som var ikke-inferior i forhold til QFT-GIT (tidligere generation) [10, 11].

1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1587-90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 2016 Feb 11. 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 Dis.* 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.* 2020 May;145(5):]. *Pediatrics.* 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930

	<ol style="list-style-type: none"> 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'. 8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'. 9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (September 2018) 10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840. 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.
6.2 Oversigt over ydeevnedata fra det pågældende udstyr, hvis relevant	Ikke relevant
6.3 Oversigt over ydeevnedata fra udførte studier over udstyret inden CE-mærkning	<p>En oversigt over de analytiske og kliniske ydeevnestudier vises nedenfor:</p> <p>Analyse-cut-off</p> <p>Cut-off-værdien for QFT-Plus-analysen blev bestemt ud fra data fra 216 forsøgspersoner, som ikke havde identificerede risikofaktorer for TB-eksponering, og som var blevet BCG-vaccineret og formodedes at være fri for infektion, samt 118 forsøgspersoner med <i>M. tuberculosis</i>-infektion bekræftet ved dyrkning. Sensitivitets- og specificitetsdata bliver kombineret og analyseret af Receiver Operator Characteristic (ROC)-kurveanalyse. Sensitivitets- og specificitetsdataene, der blev analyseret ved hjælp af ROC-analysen, viste, at den optimale ELISA-cut-off var 0,35 IE/mL (se figur 1, tabel 1).</p>



Figur 1. ROC-kurve for ESAT-6- og CFP-10-responser

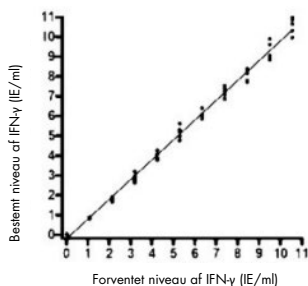
Tabel 1. Sensitivitets- og specificitetsværdier for ELISA ved forskellige cut-off-værdier

Cutoff-IE/ml IFN- γ	Sensitivitet %	95 % CI	Specificitet %	95 % CI	Sensitivitet + specificitet
0,20	91,53	84,97 % til 95,86 %	96,31	92,87 % til 98,40 %	187,84
0,23	91,53	84,97 % til 95,86 %	96,77	93,47 % til 98,69 %	188,30
0,26	90,68	83,93 % til 95,25 %	96,77	93,47 % til 98,69 %	187,45
0,28	90,68	83,93 % til 95,25 %	97,24	94,08 % til 98,98 %	187,92
0,30	89,83	82,91 % til 94,63 %	97,24	94,08 % til 98,98 %	187,07
0,31	88,98	81,90 % til 94,00 %	97,24	94,08 % til 98,98 %	186,22
0,33	88,98	81,90 % til 94,00 %	97,70	94,71 % til 99,25 %	186,68
0,35	88,98	81,90 % til 94,00 %	98,16	95,35 % til 99,50 %	187,14
0,39	88,14	80,90 % til 93,36 %	98,16	95,35 % til 99,50 %	186,3
0,42	87,29	79,90 % til 92,71 %	98,16	95,35 % til 99,50 %	185,45
0,43	86,44	78,92 % til 92,05 %	98,16	95,35 % til 99,50 %	184,6
0,45	86,44	78,92 % til 92,05 %	98,62	96,01 % til 99,71 %	185,06

Cutoff-IE/ml IFN- γ	Sensitivitet %	95 % CI	Specificitet %	95 % CI	Sensitivitet + specificitet
0,47	85,59	77,94 % til 91,38 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97 % til 90,70 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00 % til 90,02 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	182,98

Linearitet

QFT-Plus ELISA har vist sig at være lineær ved at placere 5 replikater af 11 plasmapools med kendte IFN- γ -koncentrationer tilfældigt på ELISA-pladen. Den lineære regressionslinje har en hældning på $1,002 \pm 0,011$ og en korrelationskoefficient på 0,99 (figur 2).



Figur 2. Illustration af regressionsanalyse af linearitetsforsøg – gennemsnit af høj pool = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Forventet}$.

Reproducerbarhed

Der blev udført et reproducerbarhedsforsøg på flere centre for at evaluere ydeevnen for QFT-Plus på tværs af forsøgssteder med flere brugere. Der var tale om et prospektivt forsøg, som blev udført på tre eksterne testcentre og ét prøvetagningssted. I alt 32 positive og 34 negative forsøgspersoner (bestemt ved QFT-test) deltog i forsøget. Forsøgspersonerne var sundhedsmedarbejdere i USA. Forsøgspersonerne repræsenterede en gruppe med forskellige risikofaktorer for TB-eksponering i kraft af deres

job eller deres udenlandske herkomst fra et sted med en TB-rate på over 50/100.000. På prøvetagningsstedet blev der tappet blod i tre blodprøvetagningsrør med lithiumheparin pr. forsøgsperson. Blodprøvetagningsrørene med lithiumheparin blev derefter overført til de tre testcentre, hvor de blev alikvoteret i to sæt QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen og Nil) og derefter testet i henhold til QFT-Plus-analyseproceduren. Ved hvert center udførte mindst to operatører de to tests pr. studieforsøgsperson uafhængigt af hinanden. Hver bruger blev blindet for de resultater, der blev opnået af den anden bruger, og for resultatet af QFT-testen for hver forsøgsperson. Der blev genereret seks resultater på tværs af de tre testcentre for hver af de 66 forsøgspersoner, hvilket gav i alt 396 datapunkter. Tabel 2 viser en oversigt over reproducerbarhedsresultaterne.

Tabel 2. Oversigt over resultater fra reproducerbarhedsforsøg – procentvis overensstemmelse inden for samme center af de kvalitative resultater mellem brugerne; N = 66 patientprøver

Center 1 – 2 operatører	Center 2 – 2 operatører	Center 3 – 3 operatører
64/66 = 96,97 %	64/66 = 96,97 %	59/66 = 89,39 %
Overensstemmelse mellem kvalitative resultater for rørsæt 1 og rørsæt 2	Overensstemmelse mellem kvalitative resultater for rørsæt 1 og rørsæt 2	Overensstemmelse mellem kvalitative resultater for rørsæt 1 og rørsæt 2

Den kvalitative procentvise overensstemmelse på tværs af alle forsøgssteder er 94,7 % (375/396). I denne beregning omfatter det samlede antal overensstemmende testresultater (375) de tilfælde, hvor der er overensstemmelse mht. 6 resultater, overensstemmelse mht. 5 ud af 6 resultater, overensstemmelse mht. 4 ud af 6 resultater og overensstemmelse mht. 3 ud af 6 resultater (kombineret).

Reproducerbarhed mellem lots

Der blev udført et forsøg for at bestemme variabiliteten mellem lots for QFT-Plus Blood Collection Tubes i forhold til QFT-rør. I alt 30 forsøgspersoner (15 bekræftet TB-positive og 15 bekræftet TB-negative bestemt ved QFT-test) blev testet. Dette forsøg omfattede tre separate lots fra hver rørtype, dvs. henholdsvis QFT-Plus TB1, TB2 og QFT TB Blood Collection Tubes. Der blev testet tre replikater pr. donor pr. lot med blodprøvetagningsrør. Nil- og Mitogen-rør blev hver især testet med én

replikat. Blod fra hver forsøgsperson blev opsamlet i blodprøvetagningsrør med lithiumheparin, og derefter blev 1 mL blod overført til hvert rør af typen QFT og QFT-Plus Blood Collection Tubes og testet i henhold til analyseproceduren. For hver gruppe med positive og negative prøver måtte den samlede varians for resultaterne for QFT-Plus-rørene ikke være signifikant større end den samlede varians for resultaterne for QFT-rørene. Dette blev bestemt ud fra den p-værdi, der blev opnået ved Levenes HOV-test (Homogeneity of Variance, HOV). Hvis p-værdien ikke var signifikant ($p > 0,05$) og/eller variationen for QFT-Plus TB-rørene var mindre end variationen for QFT TB-røret, var der varians mellem QFT-Plus TB- og QFT TB-rørene.

Tabel 3. Sammenligning af varians mellem QFT-Plus og QFT TB Blood Collection Tubes ved brug af Levenes HOV-test

Prøvetype	Forskel	Effekt	Afhængighed	P-værdi	Signifikant
Positiv	TB2 ift. QFT	Sub_Type	Rest	0,0378	Ja
Positiv	TB2 ift. QFT	Sub_Type	Rest	0,0540	Nej
Negativ	TB2 ift. QFT	Sub_Type	Rest	0,1025	Nej
Negativ	TB2 ift. QFT	Sub_Type	Rest	0,6344	Nej

Variationen mellem QFT-Plus og QFT TB Blood Collection Tubes var ikke signifikant med undtagelse af QFT-Plus TB2-røret ved test af positive prøver fra forsøgspersoner. Ved analyse af den anslåede standardafvigelse var den registrerede variation for QFT-Plus TB2-røret mindre (0,06089) end variationen for QFT TB-røret (0,07641) som vist i tabel 4. Variansen for QFT-Plus TB1 og TB2 Blood Collection Tubes var altså ikke større end variansen for QFT TB Blood Collection Tube.

Tabel 4. Standardafvigelse for rest og 95 %-konfidensinterval for positive forsøgspersoner

Prøvetype	Undertype	Estimeret standardafvigelse	95 % LCL	95 % UCL
Positiv	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positiv	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Positiv	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Repetierbarhed mellem lots

Der blev udført et forsøg med det formål at vurdere reproducerbarheden mellem lots for QFT-Plus Blood Collection Tubes ved sammenligning af IFN- γ -koncentrationen fra replikater af blodprøver fra QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Seks alikvoter af én blodprøve fra de samme forsøgspersoner med bekræftet TB-infektion blev kørt i 6 blodprøvetagningsrør fra ét lot af begge typer QFT-Plus-rør (TB1 og TB2). 13 forsøgspersoner blev testet. Den procentvise variationskoefficient (%CV) blev beregnet for hver donor og på tværs af alle donorer for at opnå en middelværdi for %CV som vist i tabel 5.

Tabel 5. %CV for middelværdi, standardafvigelse, minimum, median og maksimum i hvert blodprøvetagningsrør af typen QFT-Plus TB med blod fra TB-positive forsøgspersoner.

QFT-Plus Tube	Prøvestørrelse	Middel (%CV)	Standardafvigelse	Minimum	Median	Maksimum
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Resultaterne viste, at middelværdien for %CV for TB1 og TB2 var ~13 %, hvilket betød, at godkendelseskriterierne på <30 % var opfyldt, og at der var repeterbarhed mellem lots.

Tomgrænse (LoB)

Tomgrænsen (Limit of Blank, LoB) blev evalueret i forhold til QFT-Plus-analysen. To replikater af hver 14 individuelle normale humane plasmaprøver (som tomprøver) blev testet med 2 lots af QFTPlus ELISA af 3 operatører på 3 testdage, én operatør pr. testdag, i alt 84 replikater fra hvert ELISA-kitlot. LoB-værdierne (IE/mL) for de 2 ELISA-kitlots blev beregnet separat som vist i tabel 6.

Tabel 6. LoB-værdier (IE/ml) for de 2 QFT-Plus ELISA-kitlots

QFT-Plus ELISA Kit	LoB estimeret (IE/ml)
Kit 1	0,030
Kit 2	0,040

Den højeste LoB-værdi, 0,040 IE/mL, for begge QFT-Plus ELISA-kitlots, blev rapporteret som den endelige LoB-værdi.

Påvisningsgrænse (Limit of Detection, LoD)

Påvisningsgrænsen (Limit of Detection, LoD) blev evalueret i forhold til QFT-Plus-analysen. Der blev genereret en TB-negativ human plasmapool ved at kombinere 14 individuelle plasmaprøver. Hver af de 3 operatører klargjorde en IFN- γ -referencestandardstamme ved 1,0 IE/mL fortyndet i buffer. Derefter blev der lavet en fortyndingsserie bestående af 8 koncentrationer. Forsøget blev udført over 3 dage af 3 vekslende brugere ved hjælp af 2 QFT-Plus ELISA-kitlots. På hver testdag blev der testet 5 replikationer af hver koncentration pr. sæt af de serielle fortyndingsserier, hvilket gav i alt 45 replikater pr. fortyndet IFN- γ -koncentration pr. QFT-Plus ELISA-kitlot. LoD-værdien for hvert testet QFT-Plus ELISA-kitlot blev beregnet separat som vist i tabel 7.

Tabel 7. Estimerede LoD-værdier (IE/ml) for de 2 QFT-Plus ELISA-kitlots

QFT-Plus ELISA Kit	Sandsynlighed	Estimeret koncentration (IE/ml)	Estimatets nedre 95 %-konfidensgrænse	Estimatets øvre 95 %-konfidensgrænse
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit2	0,95	0,065	0,060	0,073

Interfererende stoffer

Der blev udført et forsøg med det formål at bestemme potentielt interfererende stoffers effekt på QFT-Plus ELISA-påvisningen af IFN γ . De interfererende stoffer i denne test var: triglycerider (total), hæmoglobin, protein (totalt serum), bilirubin (konjugeret), bilirubin (ukonjugeret), Abacavir-sulfat, cyclosporin og prednisolon. Fem plasmapools med kendte koncentrationer af IFN- γ blev klargjort ved brug af forskellige interferenskoncentrationer. IFN- γ -niveauet for basispoolen var klargjort på forhånd med en forudbestemt mængde IFN- γ (ca. 0,21, 0,45 og 1,4 IE/mL). Denne pool blev brugt til at klargøre interferenspools. De testede interferenskoncentrationer var 0 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL og 20 mg/dL. Målværdierne for koncentrationerne af interfererende stoffer blev

baseret på referenceintervaller, patologiske værdier, terapeutiske intervaller og toksiske intervaller eller som anbefalet af leverandøren eller de generelle kliniske niveauer. Der blev testet seks replikater pr. koncentrationsniveau for hver interferensprøve. Der blev udført en t-test med to prøver for hver prøvekonzentration, hvorefter differencen i gennemsnitlig log₁₀ (IE/mL) for det primære interferensniveau blev sammenlignet med kontrollen (dvs. et interferensfrit niveau) som vist i tabel 8 og tabel 9. Den estimerede difference i gennemsnitlig respons samt de tilsvarende to-sidede 95 %-konfidensgrænser og p-værdier blev også rapporteret.

Tabel 8. IE/ml for log₁₀: Oversigt over t-test med differencer i gennemsnit mellem kontrol og det primære interfererende stof samt IFN-γ-konzentrationsniveau

Interferensstof	Interferensniveau	Prøvekonzentration (IE/ml)	Varianser	Gennemsnitsdifferencen	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-værdi	Godkendt
Triglycerider	Høj	1,4	Ens	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ja
		0,45	Ens	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ja
		0,21	Ens	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ja
Hæmoglobin	Høj	1,4	Ens	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ja
		0,45	Ens	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ja
		0,21	Ens	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ja
Protein	Høj	1,4	Ens	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ja
		0,45	Ens	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ja
		0,21	Ens	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ja
Konjugeret bilirubin	Høj	1,4	Ens	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ja
		0,45	Ens	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ja
		0,21	Ens	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ja
Ukonjugeret bilirubin	Høj	1,4	Ens	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ja
		0,45	Ens	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ja
		0,21	Ens	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ja
Abacavir	Høj	1,4	Ens	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ja
		0,45	Ens	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ja
		0,21	Ens	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ja

Interferensstof	Interferensniveau	Prøvekoncentration (IE/ml)	Varianser	Gennemsnitsdifferen	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-værdi	Godkendt
Cyclosporin	Høj	1,4	Ens	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ja
		0,45	Ens	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ja
		0,21	Ens	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ja
Prednisolon	Høj	1,4	Ens	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ja
		0,45	Ens	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ja
		0,21	Ens	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ja

Tabel 9. IE/ml for log10: Oversigt over t-test med differencer i gennemsnit mellem kontrol og højt interferensniveau for hvert interfererende stof samt IFN-γ-koncentrationsniveau

Interferensstof	Interferensniveau	Prøvekoncentration (IE/ml)	Varianser	Gennemsnitsdifferen	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-værdi	Godkendt
Triglycerider	Høj	1,4	Ens	0,053	-0,004	0,110	0,063	Ja
		0,45	Ens	0,039	-0,021	0,058	<0,001	Ja
		0,21	Ens	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ja
Hæmoglobin	Høj	1,4	Ens	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ja
		0,45	Ens	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ja
		0,21	Ens	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ja
Protein	Høj	1,4	Ens	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ja
		0,45	Ens	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ja
		0,21	Ens	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ja
Konjugeret bilirubin	Høj	1,4	Ens	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ja
		0,45	Ens	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ja
		0,21	Ens	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ja
Ukonjugeret bilirubin	Høj	1,4	Ens	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ja
		0,45	Ens	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ja
		0,21	Ens	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ja
Abacavir	Høj	1,4	Ens	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ja
		0,45	Ens	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ja
		0,21	Ens	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ja

Interferensstof	Interferensniveau	Prøvekoncentration (IE/ml)	Varianser	Gennemsnitsdifferen	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-værdi	Godkendt
Cyclosporin	Høj	1,4	Ens	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ja
		0,45	Ens	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ja
		0,21	Ens	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ja
Prednisolon	Høj	1,4	Ens	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ja
		0,45	Ens	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ja
		0,21	Ens	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ja

Resultaterne viste ingen signifikante differencer mellem det primære interferensniveau og kontrollen (interferensfrit niveau) og det høje interferensniveau, undtagen koncentrationsniveauet på 0,45 IE/mL triglycerid. Gennemsnitsdifferencen blev bestemt til at ligge inden for standardafvigelsesintervallet på +/- 2. Dette viser, at differencen er inden for analysens forventede variabilitet, og at triglycerid ikke havde nogen interfererende effekt på QFT-Plus ELISA.

Klinisk ydeevne

Klinisk specificitet

Der blev udført et studie på flere centre for at vurdere den kliniske specificitet for QFT-Plus. I studiet deltog 733 forsøgspersoner, som ansås for enten at have lav risiko for *M. tuberculosis*-infektion eller ingen risikofaktorer for eksponering for infektion eller sygdom. Risikofaktorer for TB-eksponering blev bestemt ved hjælp af standardundersøgelse på tidspunktet for testen. Studiet blev udført på fire forskellige centre: 1 i USA, 2 i Japan og 1 i Australien. QFT-Plus blev sammenlignet med QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). En oversigt over dataene for ydeevne med hensyn til klinisk specificitet, stratificeret efter forsøgssted og -region, kan ses i figur 3.

Resultaterne for ydeevne er baseret på det samlede antal valide tests. Der var ingen ubestemmelige resultater.

Teststed	N	Positiv		Negativ		Ubestemmeligt		Specificitet (95 % CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
USA									
(#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)
Japan									
(#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)
(#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)
Japan samlet set	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85–99,52)	97,83 % (315/322) (95,6–98,9)
Australien									
(#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)

Figur 3. Specificitet for QFT-Plus

Specificiteten for QFT-Plus var 98,11 % i USA, 97,83 % i Japan og 95,48 % i Australien. Den generelle specificitet for QFT-Plus var 97,27 % (713/733). Specificiteten for QFT var 99,06 % i USA, 98,76 % i Japan og 95,98 % i Australien. Den generelle specificitet for QFT-Plus var 98,09 % (719/733).

En oversigt over resultaterne efter TB-antigenrørtype og kombinationer af rør er vist for at give et eksempel på de forventede resultater i en population med lav risiko (figur 4).

Fortolkning baseret på TB-antigen-Nil IE/ml i	TB1	TB2	QFT-Plus (positiv baseret på TB1 og/eller TB2)*	Samstemmende positivt for TB1 og TB2 (alternativ analyse) [†]
Positiv	10	18	20	8
Negativ	723	715	713	725
Ubestemmeligt	0	0	0	0
Specificitet (95 % CI)	-	-	97,3 % (713/733) (95,8–98,2)	-
Negativitetsfrekvens (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)

*Fortolkning baseret på en værdi for TB-antigen – Nil på >0,35 IE/ml for begge TB-rør (TB1 og TB2) eller ét af dem for opnåelse af et positivt resultat i henhold til fortolkningskriterierne for QFT-Plus (TB1 eller TB2).

[†]Dataene for den alternative analyse er kun beregnet til information.

Figur 4. Specificitet for QFT-Plus ved hvert TB Antigen Tube.

Hos forsøgspersoner med lav risiko for TB-infektion havde 20 ud af 733 forsøgspersoner et positivt resultat. Af disse returnerede kun 8 forsøgspersoner en værdi på >0,35 IE/mL for både TB1- og TB2-rør.

Der blev foretaget en sammenligning af analyserne QFT og QFT-Plus for forsøgskohorten med lav risiko, og her blev der påvist en generel overensstemmelse på 97,5 % (715/733) og en negativ procentvis overensstemmelse på 98,3 % (707/719).

Klinisk sensitivitet

Selv om der ikke er nogen definitiv standardtest for LTBI, udgør mikrobiologisk dyrkning af *M. tuberculosis* et surrogat, da sygdommen forudsætter TB-infektion.

Der blev udført et studie på flere centre for at vurdere den kliniske sensitivitet for QFT-Plus. I studiet deltog 434 forsøgspersoner, som viste tegn og symptomer på aktiv *M. tuberculosis*-sygdom, bekræftet ved dyrkning og/eller PCR, og ikke var i behandling for TB eller kun var blevet behandlet for TB ≤14 dage inden blodprøvetagning.

Studiet blev udført på 7 forskellige centre: 3 i USA, 3 i Japan og 1 i Australien. QFT-Plus blev sammenlignet med GIT.

En oversigt over dataene for ydeevne med hensyn til klinisk sensitivitet, stratificeret efter forsøgssted og -land, kan ses i figur 5. Resultaterne for ydeevne er baseret på det samlede antal valide tests. Forekomsten af ubestemmelige resultater for GIT og QFT-Plus var henholdsvis 2,3 % (10/434) og 2,5 % (11/434).

Teststed	N	Positiv		Negativ		Ubestemmeligt		Sensitivitet (nN) [95 % CI]	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
USA									
(NR. 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)
(NR. 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)
(NR. 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)
USA samlet set	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)
Japan									
(NR. 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)
(NR. 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)
(NR. 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)
Japan samlet set	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91–97,33)	94,43 % (322/341) (91,5–96,4)
Australien									
(NR. 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)

Figur 5. Oversigt over forsøgsresultater for ydeevne med hensyn til klinisk sensitivitet stratificeret efter center, land samt generelle data

Bemærk, at analysen i figur 5 ikke inkluderer ubestemmelige resultater.

Sensitiviteten for QFT-Plus var 88,7 % i USA, 94,43 % i Japan og 100,0 % i Australien. Den generelle sensitivitet for QFT-Plus var 94,09 % (398/423). Sensitiviteten for QFT var 88,7 % i USA,

95,63 % i Japan og 96,43 % i Australien. Den generelle sensitivitet for QFT var 94,81 % (402/424).

En oversigt over resultaterne efter TB-antigenrørtype og kombinationer af rør er vist for at give et eksempel på de forventede resultater i en population med bekræftet TB-infektion (figur 6).

Fortolkning baseret på TB Antigen-Nil IE/ml i			
	TBI	TB2	QFT-Plus (positivt baseret på TBI og/eller TB2)
Positiv	388	397	398
Negativ	32	26	25
Ubestemmeligt	14	11	11
Sensitivitet (95 % CI)	-	-	94 % (398/423) (91,4–96,0)
Positivitetsfrekvens* (95 % CI)	92,4 % (388/420) (89,4–94,6)	93,9 % (397/423) (91,1–95,8)	-

*Med undtagelse af ubestemmelige værdier.

Figur 6. Forsøgsresultater for QFT-Plus-sensitivitet baseret på TB-antigenrør.

Der blev foretaget en sammenligning af GIT QFT og QFT-Plus i en kulturbekræftet aktiv TB-kohorte (sensitivitetsforsøgskohorten), og her blev der påvist en generel overensstemmelse på 95,9 % og en positiv procentvis overensstemmelse på 97,3 % (391/402).

Ydeevne hos forsøgspersoner med identificerede risikofaktorer for MTB-infektion (personer med forskellige risikofaktorer)

En kohorte bestående af 601 personer med forskellige risikofaktorer for TB-infektion (f.eks. HIV-positivitet, anamnese med hensyn til behandling for aktiv eller latent TB, eksponering for aktiv TB og status som sundhedsmedarbejder blev vurderet ved både QFT-GIT- (=QFT) og QFT-Plus-tests. Risikofaktorer blev identificeret ved hjælp af en standardundersøgelse, og personerne udviste ingen symptomer forbundet med aktiv TB på tidspunktet for rekrutteringen. Demografiske oplysninger og risikofaktorer er angivet i figur 7.

Antal personer i alt (601)		Antal	Procent
Køn	Mand	539	89,7 %
	Kvinde	62	10,3 %
Alder (år)	Aldersgruppe	18–70	–
	Middel	46,7	
BCG-vaccineret	Ja	15	2,5 %
	Nej	586	97,5 %
HIV-positiv eller testet positiv for HTLV-vira	Ja	12	2,0 %
	Nej	589	98 %
Tidligere diagnosticeret med aktiv TB	Ja	11	1,8 %
	Nej	590	98,2 %
Har haft en positiv tuberkulin-hudprøvetest (Tuberculin Skin Test, TST)/Mantoux-test for TB	Ja	47	7,8 %
	Nej	554	92,2 %
Er blevet behandlet for aktiv eller latent TB	Ja	35	5,8 %
	Nej	566	94,2 %
Har været indsat eller arbejdet, eventuelt som frivillig (> 1 måned), i et fængsel	Ja	373	62,1 %
	Nej	228	37,9 %
Har boet eller arbejdet, eventuelt som frivillig (> 1 måned), på et herberg for hjemløse	Ja	525	87,4 %
	Nej	76	12,6 %
Sundhedsmedarbejder	Ja	8	1,3 %
	Nej	593	98,7 %
Nærkontakt med en person, som har eller mistænkes for at have aktiv TB-sygdom	Ja	9	1,5 %
	Nej	592	98,5 %

Figur 7. Demografiske oplysninger og faktorer, der er forbundet med risiko for TB-infektion, i en blandet kohorte.

I denne population genererede 68/601 (11,3 %) forsøgspersoner et positivt QFT-Plus-resultat. Ud af de 68 QFT-Plus-positive forsøgspersoner var i alt 62 forsøgspersoner positive ved både TB1- og TB2-rør, 2 forsøgspersoner var kun positive ved TB1, og 4 forsøgspersoner var kun positive ved TB2. Der blev ikke observeret ubestemmelige resultater (0/601).

QFT		Positivt (+)	Negativt (-)	I alt
QFT-Plus	Positivt (+)	63	5*	68
	Negativt (-)	1*	532	533
	I alt	64	537	601

* Alle 6 uoverensstemmende prøver havde IFN- γ -niveauer for TB-antigenrør, der lå tæt på analysens cut-off-værdi.

Figur 8. Oversigt over ydeevne: QFT-Plus ift. QFT hos forsøgspersoner med kendte risikofaktorer for LTBI.

Den positive procentvise overensstemmelse og negative procentvise overensstemmelse mellem QFT og QFT-Plus var som følger:

- PPA: 98,44 % (63/64), 95 % CI (91,67 og 99,72)
- NPA: 99,07 % (532/537), 95 % CI (97,84 og 99,60)

Figur 8 illustrerer ydeevnen for QFT-Plus sammenlignet med QFT hos BCG-vaccinerede forsøgspersoner.

QFT		Positivt (+)	Negativt (-)	I alt
QFT-Plus	Positivt (+)	66	5	71
	Negativt (-)	3	268	271
	I alt	69	273	342*

*To forsøgspersoner fra sensitivitetsforsøget blev udelukket fra analysen på grund af ubestemmelige resultater.

Figur 9. Ydeevne for QFT-Plus sammenlignet med QFT hos BCG-vaccinerede forsøgspersoner (kombinerede data for forsøgspersoner fra sensitivitets-, specificitets- og LTBI-forsøg).

Den deraf følgende positive procentvise overensstemmelse (PPA) og negative procentvise overensstemmelse (NPA) er som følger:

- PPA: 95,6 % (66/69), 95 % CI (87,98 og 98,51)
- NPA: 98,2 % (268/273), 95 % CI (95,79 og 99,22)

Klinisk ydeevne blev påvist baseret på en systematisk litteraturgennemgang, kliniske ydeevnestudier med klinisk ydeevne-indikatorer, f.eks. sensitivitet, specificitet, positiv procentvis overensstemmelse (PPA), negativ procentvis overensstemmelse (NPA), overensstemmelse med andre IGRA og (publiceret) erfaring opnået gennem rutinemæssige diagnostiske tests. Vurderingen af disse kilder viste, at den kliniske ydeevne af QFT-Plus-teste er tilstrækkelig for den tilsigtede brug.

6.4 Oversigt over ydeevnedata fra andre kilder, hvis relevant	Ikke relevant
6.5 En samlet oversigt over ydeevnen og sikkerheden	Med hensyn til sikkerheden opnås der et fordelagtigt forhold mellem risici og fordele ved QFT-Plus-testen gennem vurderingen af de samlede risici og fordele baseret på systematisk gennemgang af litteratur og databaser, risikovurderingsaktiviteter (medicinsk risikovurdering, vurdering af produktions- og brugerrisici), overvågningsaktiviteter udført af QIAGEN og erfaringen opnået gennem rutinemæssige diagnostiske tests, og forholdet er tilstrækkeligt i forhold til det nuværende tekniske niveau.
6.6 Igangværende eller planlagt opfølgning på ydeevnen efter markedsføring	<p>Baseret på densiteten og validiteten af de tilgængelige analytiske og kliniske data er der i øjeblikket ingen udestående spørgsmål angående QFT-Plus. I henhold til den indsamlede evidens viser, at QFT-Plus-testen opfylder kravene til evaluering af ydeevnen. Analysen betragtes som sikker og effektiv i forbindelse med dens tilsigtede brug, og der er ingen acceptable restriktioner. Det blev konkluderet, at der i øjeblikket ikke er brug for PMPF-aktiviteter for dette udstyr.</p> <p>QIAGEN har implementeret og vedligeholder overvågningsprogrammer, som rutinemæssigt overvåger produktets kliniske ydeevne og sikkerhed. Dette inkluderer proaktiv indsamling og evaluering af sikkerhedsdata, ydeevnedata, videnskabelige data samt revurdering af forholdet mellem fordele og risici. Data efter markedsføring indhentes fra forskellige kilder, f.eks. klinisk erfaring med udstyret ved rutinemæssig brug, feedback fra brugere/distributører/importører, trend, screening af kvaliteten af relevant publiceret teknisk og videnskabelig litteratur eller data. Derudover evalueres indberetninger vedrørende sikkerheden og utilsigtede hændelser.</p>
7. Metrologisk sporbarhed af tildelte værdier	
7.1 Forklaring til måleenheden, hvis relevant	Producentens oplysninger og anvisninger er nemme at forstå og anvende for den tilsigtede bruger, så udstyrets resultater kan fortolkes korrekt, og så forkerte oplysninger kan undgås.

QFT-Plus Analysis Software kan bruges til at analysere rådata og beregne resultater. Den kan downloades på www.QuantiFERON.com. Sørg for at anvende den sidste nye version af QFT-Plus Analysis Software.

Softwaren udfører en kvalitetskontrolvurdering af analysen, genererer en standardkurve og leverer et testresultat for hver patient.

Softwaren rapporterer alle koncentrationer over 10 IE/mL som ">10", idet sådanne værdier ligger under det validerede lineære område for ELISA.

Som alternativ til brug af QFT-Plus Analysis Software kan resultaterne bestemmes med følgende metode.

Generering af standardkurve og prøveværdier

Hvis QFT-Plus Analysis Software ikke anvendes

Hvis QFT-Plus-softwaren ikke anvendes, skal der anvendes et regnearksprogram, f.eks. Microsoft® Excel®, til bestemmelse af standardkurven og IE/mL-værdier for prøver.

Brug af et regnearksprogram:

1. Bestem de gennemsnitlige OD-værdier for kitstandardens replikater på hver plade.
2. Konstruer en $\log(e)$ - $\log(e)$ -standardkurve ved at afbilde $\log(e)$ af den gennemsnitlige OD (y-akse) mod $\log(e)$ af IFN- γ -koncentrationen i standarderne i IE/mL (x-akse), idet nulstandardens udelades fra disse beregninger. Beregn linjen for bedste tilpasning for standardkurven ved regressionsanalyse.
3. Benyt standardkurven til at bestemme IFN- γ -koncentrationen (IE/mL) for hver af testplasmaprøverne ved hjælp af OD-værdien for hver prøve.
4. Disse beregninger kan udføres ved hjælp af de softwarepakker, der følger med mikropladelæsere og standardregnearks- eller statistiksoftware (såsom Microsoft Excel). Det anbefales, at disse pakker anvendes til at

	<p>beregne regressionsanalysen, variationskoefficienten (coefficient of variation, %CV) for standarderne og korrelationskoefficienten (r) for standardkurven.</p> <p>IFN-γ-værdierne (i IE/mL) for TB1-, TB2- og Mitogen-rør er korrigeret for baggrunden ved at fratække IE/mL-værdien for den respektive Nil-kontrol. Disse korrigerede værdier bruges til at fortolke testresultaterne.</p> <p><u>Kvalitetskontrol af testen</u></p> <p>Testresultaternes nøjagtighed afhænger af generering af en nøjagtig standardkurve. Derfor skal resultater for standarderne undersøges, inden testprøveresultaterne kan fortolkes.</p> <p>Følgende er nødvendigt, for at ELISA er gyldig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den gennemsnitlige OD-værdi for Standard 1 skal være $\geq 0,600$. • %CV for replikatværdierne for Standard 1 og Standard 2 skal være $\leq 15\%$. • Replikat-OD-værdierne for Standard 3 og Standard 4 må ikke variere med mere end 0,040 OD-enheder i forhold til deres gennemsnit. • Den ud fra de gennemsnitlige absorbansværdier for standarderne beregnede korrelationskoefficient (r) skal være $\geq 0,98$. • Hvis ovennævnte kriterier ikke er opfyldt, er kørslen ugyldig og skal gentages. • Den gennemsnitlige OD-værdi for nulstandard (grøn diluent) bør være $\leq 0,150$. Hvis den gennemsnitlige OD-værdi er $> 0,150$, bør pladevaskeproceduren undersøges nærmere. <p>QFT-Plus Analysis Software beregner og rapporterer disse kvalitetskontrolparametre.</p>
<p>7.2 Identifikation af anvendte referencematerialer og/eller referencemåleprocedurer af højere orden anvendt af</p>	<p>QFT-Plus ELISA bruger en rekombinant human IFN-γ-standard, der er blevet analyseret med en IFN-γ-forberedelse som reference (NIH-ref: Gxg01-902-535).</p>

<p>producenten til kalibrering af udstyret</p>	
<p>8. Foreslået profil og træning til brugere</p>	
<p>8.1 Foreslået profil og træning til brugere</p>	<p>Dette kit er beregnet til professionel brug.</p> <p>Produktet må kun bruges af personale med specifik kompetence og uddannelse inden for god laboratoriepraksis og kendskab til denne teknologi.</p> <p>Produktet må kun bruges af personale med specifik kompetence og uddannelse inden for god laboratoriepraksis, og som er blevet oplært i at foretage denne analyse.</p>

Revisionshistorik

SSP-revisionsnummer	Udstedelsesdato	Beskrivelse af ændringer	Revision valideret af bemyndigende organ
01	Februar 2023	Generering af dokument	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Valideringssprog: Dansk <input type="checkbox"/> Nej (kun relevant for klasse C (IVDR, artikel 48 (7)), som SSP endnu ikke er valideret for af bemyndigende organ)
02	Februar 2024	Overfør til en ny skabelon i henhold til MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Valideringssprog: Dansk <input type="checkbox"/> Nej (kun relevant for klasse C (IVDR, artikel 48 (7)), som SSP endnu ikke er valideret for af bemyndigende organ)