



Februar 2024

QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit Kurzbericht über Sicherheit und Leistung



2 x 96 (622120)

Version 1

IVD

In-vitro-Diagnostikum

Zur Verwendung mit QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood Collection
Tubes

CE0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Deutschland

R2 **MAT**

Kurzbericht über Sicherheit und Leistung

Dieser Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (SSP – Summary of Safety and Performance) soll der Öffentlichkeit den Zugang zu einer aktuellen Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produkts ermöglichen.

Der SSP soll weder die Gebrauchsanweisung als wichtigstes Dokument zur Gewährleistung der sicheren Verwendung des Produkts ersetzen noch diagnostische oder therapeutische Empfehlungen für die vorgesehenen Anwender enthalten.

Die folgenden Informationen sind für Fachpersonal bestimmt.

Dokumentenrevision: Rev.02

Ausgabedatum: Februar 2024 Rev.02

Referenznummer des Herstellers für den SSP: n. z.

1. Produktidentifikation und allgemeine Informationen	
1.1 Markenname(n) des Produkts	<p>Vierte Generation der QuantiFERON-TB-Technologie</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 (25 St.) 622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 622222 QFT-Plus Single Patient Pack (10er-Packung) 623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25 St.) 623526 QFT-Plus HA Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (10er-Packung)</p>
1.2 Name und Adresse des Herstellers	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, Deutschland</p>
1.3 Einmalige Registrierungsnummer (SRN) des Herstellers	DE-MF-000004949
1.4 Basis-UDI-DI	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
1.5 Europäische Medizinproduktenomenklatur (EMDN) Beschreibung / Text	<p>EMDN-Code (5. Ebene): W01050107, MYKOBAKTERIEN-GATTUNG + SPEZIES (QFT ELISA)</p> <p>EMDN-Code (5. Ebene): W05010101, VENÖSE ODER ARTERIELLE BLUTENTNAHMEVORRICHTUNGEN (QFT Tubes)</p>
1.6 Risikoklasse des Produkts	Klasse C

1.7 Angabe, ob es sich um ein Produkt für patientennahe Tests und/oder ein Begleitdiagnostikum handelt	QuantiFERON®-TB Gold Plus ist weder ein Produkt für patientennahe Tests noch für begleitdiagnostische Tests.
1.8 Jahr, in dem das erste Zertifikat gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 für das Produkt ausgestellt wurde	QuantiFERON-TB Gold Plus wurde gemäß der EU-Verordnung 2017/746 im Jahr 2023 zertifiziert.
1.9 Gegebenenfalls bevollmächtigter Vertreter; Name und SRN	Nicht zutreffend
1.10 Benannte Stelle und einmalige Kennnummer (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Deutschland TÜV: 0197
2. Verwendungszweck des Produkts	
2.1 Zweckbestimmung	<p>Der QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Assay ist ein In-vitro-Diagnostikum zur Stimulation von Zellen in heparinisiertem Vollblut. Hierzu wird ein Peptid-Cocktail verwendet, der die Proteine ESAT-6 und CFP-10 simuliert. Die In-vitro-Reaktion auf diese Peptidantigene, die in Zusammenhang mit einer Infektion durch Mycobacterium tuberculosis stehen, wird durch Nachweis von Interferon gamma (IFN-γ) mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) festgestellt.</p> <p>QFT-Plus ist ein indirekter Test auf eine Infektion mit M. tuberculosis (einschließlich der Erkrankung) und ist zur Verwendung in Zusammenhang mit Risikoabschätzung, Röntgenuntersuchungen und anderen medizinischen und diagnostischen Verfahren vorgesehen.</p>

2.2 Indikation(en) und Zielpopulation(en)	<p>LTBI-Tests werden empfohlen, wann immer dies möglich ist, um Personen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB zu identifizieren, damit eine präventive TB-Behandlung in Betracht gezogen werden kann. Auf der Grundlage der WHO-Empfehlungen: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), LTBI-Tests werden für Hochrisikogruppen benötigt, unter anderem für Kontakte im Haushalt, die älter als 5 Jahre sind, für Patienten mit Silikose, für Hämodialysepatienten, für Personen, die mit Anti-TNF-Mitteln behandelt werden, für Personen, die sich auf eine Transplantation vorbereiten, sowie für andere Risikogruppen gemäß den nationalen Leitlinien.</p>
2.3 Einschränkungen und/oder Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse des QFT-Plus Assays müssen im Zusammenhang mit der epidemiologischen Anamnese jedes einzelnen Patienten, seinem aktuellen Gesundheitszustand und sonstigen diagnostischen Untersuchungen bewertet werden. • Patienten mit Nil-Werten über 8 IE/ml werden als „unbestimmt“ eingestuft, da eine um 25 % höhere Reaktion auf die TB-Antigene sich außerhalb des Messbereichs des Assays befinden kann. • Die Vorhersagekraft eines positiven QFT-Plus Ergebnisses bei der Diagnose einer Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> ist abhängig von der Wahrscheinlichkeit einer Infektion, welche anhand von in der Anamnese enthaltenen, epidemiologischen, diagnostischen und weiteren Erkenntnissen bewertet wird. • Die Diagnose einer LTBI setzt voraus, dass eine Tuberkulose durch eine ärztliche Untersuchung ausgeschlossen werden muss, einschließlich einer Bewertung der aktuellen medizinischen und diagnostischen Tests für eine Erkrankung, sofern dies angegeben ist. • Ein negatives Ergebnis muss vor dem Hintergrund der medizinischen und sonstigen Anamnesedaten des Patienten, die für die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> und das potenzielle Risiko einer Progredienz zur Tuberkulose von Bedeutung sind, beurteilt werden, und zwar insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Immunfunktion.

	<ul style="list-style-type: none"> • Unzuverlässige oder unbestimmte Ergebnisse können aufgrund von Abweichungen vom in der Packungsbeilage beschriebenen Verfahren auftreten <ul style="list-style-type: none"> o Fehlerhafter Transport/fehlerhafte Behandlung der Blutproben. o Erhöhte Spiegel an zirkulierendem IFN-γ oder Vorliegen heterophiler Antikörper. o Überschreitung der validierten Zeiträume für das Blut von der Blutentnahme bis zur Inkubation.
<h3>3. Produktbeschreibung</h3>	
<p>3.1 Beschreibung des Produkts, einschließlich der Bedingungen für die Verwendung des Produkts</p>	<p>Der QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Assay ist ein In-vitro-Diagnostikum zur Stimulation von Zellen in heparinisierem Vollblut. Hierzu wird ein Peptid-Cocktail verwendet, der die Proteine ESAT-6 und CFP-10 simuliert. Die In-vitro-Reaktion auf diese Peptidantigene, die in Zusammenhang mit einer Infektion durch Mycobacterium tuberculosis stehen, wird durch Nachweis von Interferon-γ (IFN-γ) mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) festgestellt.</p> <p>QFT-Plus ist ein indirekter Test auf eine Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> (einschließlich der Erkrankung) und ist zur Verwendung in Zusammenhang mit Risikoabschätzung, Röntgenuntersuchungen und anderen medizinischen und diagnostischen Verfahren vorgesehen.</p> <p>Dieses Kit ist für die Anwendung durch Fachkräfte vorgesehen. Der QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Assay darf nur von geschultem Fachpersonal in einer professionellen Laborumgebung oder von einem geschulten Phlebotomisten verwendet werden.</p> <p>Der QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Test ist die vierte Generation der QuantiFERON-TB Testtechnologie, die das zellvermittelte Ansprechen durch eine quantitative Messung von IFN-γ in einer Vollblutprobe bewertet. QFT-Plus ist ein qualitativer Test, der die zellvermittelte Immunantwort auf Peptidantigene, welche mykobakterielle Proteine simulieren, misst. Diese Proteine, ESAT-6 und CFP-10, sind in sämtlichen BCG-Stämmen und den meisten nichttuberkulösen Mykobakterien (mit Ausnahme von <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> und <i>M. marinum</i>) nicht vorhanden. Im Blut von Personen, die mit einem Organismus aus dem <i>M. tuberculosis</i>-Komplex infiziert sind, befinden sich normalerweise Lymphozyten, die diese und andere mykobakterielle Antigene erkennen. Im Laufe dieses</p>

	<p>Erkennungsprozesses wird das Zytokin IFN-γ von den Zellen produziert und sezerniert. Der Nachweis und die anschließende Quantifizierung von IFN-γ bilden die Grundlage dieses Tests.</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes sind für die Entnahme, Inkubation, Stimulation, Lagerung und den Transport menschlichen Bluts vorgesehen.</p> <p>Der QFT-Plus ist ein qualitativer Assay, bei dem spezielle Blutentnahmeröhrchen mit Peptidantigenen verwendet werden, die <i>M. tuberculosis</i>-Proteine simulieren, mit denen Vollblut gewonnen wird. Nach einer Inkubation der Blutproben in den Röhrchen für 16 bis 24 Stunden wird das Plasma entnommen und auf das Vorhandensein von in Reaktion auf die Peptidantigene produziertem IFN-γ getestet.</p> <p>Vollblut wird in jedes der vier QFT-Plus Blood Collection Tubes abgenommen. Dabei handelt es sich um ein Nil-Röhrchen, TB1- und TB2-Röhrchen sowie ein Mitogen-Röhrchen. Zur Blutentnahme kann auch ein Blutentnahmeröhrchen mit Lithium- oder Natriumheparin als Antikoagulans verwendet werden, aus dem das Blut anschließend in die QFT-Plus Blood Collection Tubes überführt wird.</p> <p>Die Software ist für die Verwendung mit dem Produkt optional. Die Software führt eine Qualitätskontrolle des Assays durch, erstellt eine Standardkurve und liefert für jeden Probanden ein Testergebnis. Die Software gibt alle Konzentrationen über 10 IE/ml als „> 10“ aus, da diese Werte oberhalb des validierten linearen Bereichs des ELISA liegen.</p>
<p>3.2 Handelt es sich bei dem Produkt um ein Kit, Beschreibung der Komponenten (einschließlich des rechtlichen Status der Komponenten, z. B. IVDs, Medizinprodukte</p>	<p>Der QFT-Plus ELISA wird sowohl als 2-Plattenkit mit Komponenten als auch als Reference Lab Pack mit 20 Platten und Komponenten verkauft.</p> <p>Die QFT-Plus BCTs werden in Packungen mit 200 Röhrchen (50 Röhrchen Nil, 50 Röhrchen TB1, 50 Röhrchen TB2 und 50 Röhrchen Mitogen), 100 Röhrchen (25 Röhrchen jedes Typs) oder in Einzelpackungen für Patienten (10 Einzelpackungen, die jeweils 1 Röhrchen Nil, 1 Röhrchen TB1, 1 Röhrchen TB2 und 1 Röhrchen Mitogen enthalten) verkauft. QFT-Plus Höhenlagen-BCTs sind ebenfalls in den oben genannten Konfigurationen erhältlich.</p>

<p>und etwaige Basis-UDI-DIs)</p>	<p>Beschreibung der Komponenten des Produkts</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikrotiterplattenstreifen (12 x 8 Wells) • IFN-γ-Standard, lyophilisiert • Grüne Verdünnungslösung • Konjugat 100x Konzentrat, lyophilisiert • Wash Buffer, 20x Concentrate • Enzymsubstratlösung • Enzyme Stopping Solution
<p>3.3 Ein Verweis auf Vorgängergeneration(en) oder Varianten (sofern vorhanden) und eine Beschreibung der Unterschiede</p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) ist der Assay der 3. Generation, ein Drei-Röhrchen-Assay, der Peptide enthält, die nur MTB-spezifische CD4-T-Zellen stimulieren.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Negativkontrolle 2. TB-Antigen – weist in erster Linie MTB-spezifische CD4-T-Zell-Antworten nach 3. Mitogen – Positivkontrolle <p>Der QFT Plus-Assay verwendet eine proprietäre Kombination von Peptiden, die für Kontraindikationen und Aktivität entwickelt wurde. QFT Plus ist ein Vier-Röhrchen-Assay, der zwei TB-Röhrchen für den Nachweis des MTB-spezifischen zellvermittelten Ansprechens enthält:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Negativkontrolle 2. TB1 – weist in erster Linie MTB-spezifische CD4-T-Zell-Antwort nach 3. TB2 – optimiert für den Nachweis von MTB-spezifischen CD4- und CD8-T-Zell-Antworten 4. Mitogen – Positivkontrolle
<p>3.4 Beschreibung des zur Verwendung in Kombination mit dem Produkt vorgesehenen Zubehörs</p>	<p>Nicht zutreffend – QFT-Plus ist ein eigenständiger Assay.</p>

3.5 Beschreibung sonstiger Produkte und Produkte, die in Kombination mit dem Produkt verwendet werden sollen	Nicht zutreffend – QFT-Plus ist ein eigenständiger Assay.
4. Verweis auf alle angewandten harmonisierten Normen und GS	
4 Angewandte harmonisierte Normen und gemeinsame Spezifikationen (GS)	<p>Zur Unterstützung der Leistungsbewertung wurden die relevanten harmonisierten Normen herangezogen, wie sie für QFT-Plus gelten.</p> <p>Harmonisierte Normen (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Leistungsbewertung von medizinischen In-vitro-Diagnostika • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke) • EN ISO 17511:2021 Medizinische In-vitro-Diagnostika – Anforderungen an die messtechnische Rückverfolgbarkeit von Werten, die Kalibratoren, Echtheits-Kontrollmaterialien und Humanproben zugewiesen wurden • EN ISO 18153:2003 In-vitro-Diagnostika – Messung von Größen in biologischen Proben – Messtechnische Rückverfolgbarkeit von Werten für die katalytische Konzentration von Enzymen, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugewiesen wurden • EN ISO 23640:2015 In-vitro-Diagnostika. Haltbarkeitsprüfung von Reagenzien für in-vitro-diagnostische Untersuchungen • EN ISO/DIS 20916 In-vitro-Diagnostika – Klinische Leistungsstudien mit Proben humanen Ursprungs – Gute Studienpraxis

	<p>Richtlinien (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods • CLSI EP06-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures • CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry • CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance • CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures • CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves • CLSI EP-25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents
<p>5. Risiken und Warnhinweise</p>	
<p>5.1 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Die Risiken wurden so weit wie möglich gemindert und als akzeptabel eingestuft, In der Gebrauchsanweisung („Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Beschränkung“) wird vor den Restrisiken gewarnt, und es werden alle Vorkehrungen getroffen, um diese Risiken unter Kontrolle zu halten. Die derzeitigen Restrisiken sind akzeptabel.</p> <p>Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Informationen und Anleitungen sind für den vorgesehenen Benutzer leicht zu verstehen und anzuwenden, um das vom Produkt gelieferte Ergebnis richtig zu interpretieren und irreführende Informationen zu vermeiden.</p> <p>Die Ergebnisse des QFT-Plus-Tests müssen im Zusammenhang mit Risikoabschätzung, Röntgenuntersuchungen und sonstigen medizinischen und diagnostischen Untersuchungen bewertet werden.</p> <p>Patienten mit Nil-Werten über 8 IE/ml werden als „unbestimmt“ eingestuft, da eine um 25 % höhere Reaktion auf die CMV-Antigene sich außerhalb des Messbereichs des Assays befinden kann.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Ein negatives QFT-Plus-Ergebnis schließt die Möglichkeit einer Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> oder einer TB-Erkrankung nicht aus: Falsch negative Ergebnisse können durch das Stadium der Infektion (z. B. Spezimen vor der Entwicklung der zellulären Antwort entnommen), Komorbiditäten, welche sich auf die Immunfunktion auswirken, eine fehlerhafte Handhabung der Blutentnahmeröhrchen im Anschluss an die Venenpunktion, eine fehlerhafte Durchführung des Assays oder andere immunologische Variablen bedingt sein. <p>Unzuverlässige oder unbestimmte Ergebnisse können auftreten aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen vom in der Packungsbeilage beschriebenen Verfahren • Fehlerhafter Transport/fehlerhafte Behandlung der Blutproben • Erhöhten Spiegeln an zirkulierendem IFN-γ oder Vorliegen heterophiler Antikörper • Überschreitung der validierten Zeiträume für das Blut von der Blutentnahme bis zur Inkubation.
<p>5.2 Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen</p>	<p>Verwenden Sie das Kit nicht, wenn Reagenzflaschen vor Gebrauch beschädigt oder undicht erscheinen.</p> <p>Wichtig: Fläschchen vor der Verwendung prüfen. Keine Konjugat- oder IFN-γ-Standard-Fläschchen verwenden, bei denen Zeichen einer Beschädigung sichtbar sind oder deren Gummidichtung beeinträchtigt ist. Defekte Fläschchen nicht anfassen. Fläschchen unter Beachtung geeigneter Vorsichtsmaßnahmen sicher entsorgen. Empfehlung: Das Konjugat- bzw. IFN-γ-Standard-Fläschchen mit einer Entbördelzange öffnen, um die Verletzungsgefahr durch die metallene Bördelkappe zu minimieren.</p>

Wenn Sie vermuten, dass die QFT-Plus Blood Collection Tube(s) beschädigt sind oder die Sterilität nicht mehr gewährleistet ist, wenden Sie sich an den Technischen Service von QIAGEN.

Thimerosal wird in einigen QFT-Plus Reagenzien als Konservierungsmittel eingesetzt. Bei Verschlucken, Einatmen oder Hautkontakt kann es toxisch sein. Tragen Sie beim Umgang mit Chemikalien immer einen geeigneten Laborkittel, Einmal-Handschuhe und eine Schutzbrille. Weitere Informationen finden Sie in den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern (Safety Data Sheet, SDS), die online im praktischen und kompakten PDF-Format zum Ansehen und Ausdrucken unter www.qiagen.com/safety zur Verfügung stehen.

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Enthält: Schwefelsäure. Warnung! Kann gegenüber Metallen korrosiv sein. Verursacht Hautreizungen. Verursacht schwere Augenreizung. Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution: Warnung! Verursacht leichte Hautreizungen. Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

QuantiFERON Green Diluent:

Enthält: Tartrazin. Warnung! Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Der rekonstituierte Kit-Standard ist bei Lagerung bei 2 °C bis 8 °C bis zu 3 Monate lang haltbar. Notieren Sie das Datum der Rekonstitution des Kit-Standards. • Das 100X Konjugatkonzentrat muss nach der Rekonstitution bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden. Notieren Sie das Datum der Rekonstitution des Konjugats. • Gebrauchsfertig verdünntes Konjugat muss innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung verwendet werden. • Gebrauchsfertig verdünnter Waschpuffer ist bei Raumtemperatur bis zu 2 Wochen lang haltbar.
5.3 Andere relevante Sicherheitsaspekte, einschließlich eines Kurzberichts aller Sicherheitsmaßnahmen (FSCA einschließlich FSN), falls zutreffend	<p>Für QFT TB Plus wurden keine Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt. Für dieses Produkt wurden keine neuen Gefahren festgestellt.</p>
6. Kurzbericht der Leistungsbewertung und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen (PMPF – post-market performance follow-up)	
6.1 Kurzbericht der wissenschaftlichen Validität des Produkts	<p>Der QFT-Plus Assay, einschließlich früherer Generationen, misst die Produktion von IFN-γ durch MTB-spezifische T-Zellen, um die In-vitro-Reaktion auf die Antigene zu ermitteln, die mit einer MTB-Infektion in Verbindung stehen. Im Folgenden wird die wissenschaftliche Grundlage für QFT-Plus zusammengefasst, die die Produktion des Analyten IFN-γ durch T-Zellen bei Exposition gegenüber MTB-Antigenen mit dem Nachweis des klinischen Zustands, der MTB-Infektion (TBI), verbindet.</p> <p>In den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen wird die entscheidende Bedeutung des TBI-Screenings als Schlüsselfaktor</p>

für die Verringerung und Beseitigung der TB-Inzidenz anerkannt. Da es sich bei der TBI um einen nicht-infektiösen Zustand handelt, kann sie nur mit indirekten immunologischen Methoden nachgewiesen werden. Zwei Hauptmethoden für die LTBI-Diagnose sind Tuberkulin-Hauttests (TST) und Interferon-Gamma-Releasing-Assays (IGRA) [WHO Global Tuberculosis Report 2023 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>].

QFT-Plus ist der weltweit anerkannteste IGRA für die TBI-Diagnose. Zahlreiche Veröffentlichungen belegen seine hervorragende Leistung bei Hochrisikogruppen, und bis Oktober 2023 wurden weltweit über 100 Millionen Tests durchgeführt. Insbesondere wurde die hervorragende Leistungsfähigkeit (hohe Sensitivität und Spezifität) des QFT-Plus für die wichtigsten Hochrisikogruppen nachgewiesen, darunter Kinder, HIV-Infizierte, Personen unter immunsuppressiver Therapie, Migranten, aktive TB-Kontakte usw. [1, 2, 3, 4]. Die hervorragende Leistung des QFT-Plus bei verschiedenen Hochrisikogruppen, einschließlich Kindern, wurde in Originalstudien sowie in systematischen und narrativen Übersichten bestätigt [5].

QFT-Plus wurde sowohl von der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] als auch von den „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) und dem Europäischen Zentrum für die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) [9] empfohlen. Die Empfehlungen der internationalen Gremien stützen sich auf mehrere Veröffentlichungen, darunter Originalarbeiten und systematische Überprüfungen, die die hervorragende Leistung des QFT-Plus in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, einschließlich der von der WHO definierten Risikogruppen für TB-Infektionen und TB-Reaktivierung, belegen.

Veröffentlichte Studien zeigen, dass der QFT-Plus-Assay eine höhere Sensitivität bei Kontakten im Haushalt und bei immungeschwächten Personen (HIV, rheumatoide Arthritis, ältere Menschen und Personen mit niedriger CD4-T-Zellzahl) und keine Inferiorität der Spezifität gegenüber dem QFT-GIT (vorherige Generation) aufweist [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
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)

	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>6.2 Kurzbericht der Leistungsdaten des gleichwertigen Produkts, falls zutreffend</p>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p>6.3 Kurzbericht der Leistungsdaten aus den vor der CE-Kennzeichnung durchgeführten Studien über das Produkt</p>	<p>Nachstehend finden Sie einen Kurzbericht der analytischen und klinischen Leistungsstudien:</p> <p>Cut-off-Wert des Assays Der Cut-off-Wert des QFT-Plus Assays wurde anhand der Daten von 216 Probanden ohne identifizierte Risikofaktoren für eine TB-Exposition bestimmt, die BCG-geimpft waren und als infektionsfrei angesehen wurden, sowie von 118 Probanden mit durch Kultur bestätigter <i>M. tuberculosis</i>-Infektion. Die Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten wurden kombiniert und mithilfe der ROC (Receiver Operator Characteristic)-Kurvenanalyse analysiert. Aus diesen mit der ROC-Analyse untersuchten Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten ergab sich ein optimaler Cut-off-Wert für den ELISA von 0,35 IE/ml (siehe Abbildung 1).</p>

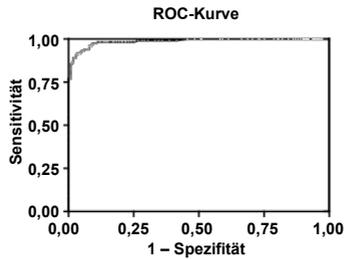


Abbildung 1. ROC-Kurve für die ESAT-6- und CFP-10-Antworten

Tabelle 1. Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für den ELISA bei verschiedenen Cut-offs

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

Cut-off IE/ml IFN- γ	Sensitivität %	95%-KI	Spezifität %	95%-KI	Sensitivität + Spezifität
0,47	85,59	77,94 % bis 91,38 %	99,08	96,71 % bis 99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97 % bis 90,70 %	99,08	96,71 % bis 99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00 % bis 90,02 %	99,08	96,71 % bis 99,89 %	182,98

Linearität

Die Linearität des QFT-Plus ELISA wurde nachgewiesen. Hierzu wurden 11 Plasmapools mit bekannten IFN- γ -Konzentrationen jeweils in Fünffachreplikaten in zufälliger Anordnung auf der ELISA-Platte untersucht. Die Regressionsgerade hat eine Steigung von $1,002 \pm 0,011$ und einen Korrelationskoeffizienten von 0,99 (Abbildung 2).

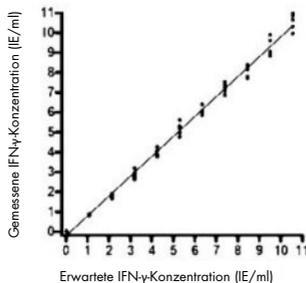


Abbildung 2. Darstellung der Regressionsanalyse aus der Linearitätsstudie – Mittelwert Pool hoch = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Erwartet}$.

Reproduzierbarkeit

Es wurde eine multizentrische Reproduzierbarkeitsstudie durchgeführt, in der die Leistung des QFT-Plus mit mehreren Bedienern über die Studienstandorte hinweg evaluiert wurde. Dabei handelte es sich um eine prospektive Studie, die an drei externen Teststandorten und einem Entnahmeort durchgeführt wurde. In die Studie wurden insgesamt 32 Studienteilnehmer mit

positivem und 34 Studienteilnehmer mit negativem Ergebnis (jeweils ermittelt mittels QFT-Test) aufgenommen. Die Studienteilnehmer waren Heilberufler in den USA. Aufgrund ihrer Berufstätigkeit oder als im Ausland geborenes Gesundheitspersonal aus Orten mit einer TB-Rate von über 50/100.000 stellten die Studienteilnehmer die Gruppe mit uneinheitlichem Risiko für eine TB-Exposition. Jedem Studienteilnehmer wurde am Entnahmeort Blut in drei Lithiumheparin-Blutentnahmeröhrchen entnommen. Anschließend wurden die Lithiumheparin-Blutentnahmeröhrchen an alle drei Testzentren geschickt. Dort wurden sie in zwei Sätze QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen und Nil) aliquotiert und gemäß dem QFT-Plus Assay-Verfahren getestet. An jedem Standort führten mindestens zwei Bediener die beiden Tests pro Studienteilnehmer unabhängig voneinander durch. Jeder Bediener war gegenüber den Ergebnissen des anderen Bedieners verblindet, ebenso wie gegenüber dem QFT-Testergebnis des Studienteilnehmers. Für jeden der 66 Studienteilnehmer wurden an allen 3 Testzentren jeweils sechs Ergebnisse generiert, sodass insgesamt 396 Datenpunkte ermittelt wurden. Ein Kurzbericht der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Kurzbericht der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie – prozentuale Übereinstimmung der qualitativen Ergebnisse nach Zentrum, verglichen mit den anderen Bedienern; Patientenproben N = 66

Testzentrum 1 – 2 Bediener	Testzentrum 2 – 2 Bediener	Testzentrum 3 – 3 Bediener
64/66 = 96,97 %	64/66 = 96,97 %	59/66 = 89,39 %
Übereinstimmung der qualitativen Ergebnisse von Röhrchensatz 1 und Röhrchensatz 2	Übereinstimmung der qualitativen Ergebnisse von Röhrchensatz 1 und Röhrchensatz 2	Übereinstimmung der qualitativen Ergebnisse von Röhrchensatz 1 und Röhrchensatz 2

Die qualitative prozentuale Übereinstimmung für alle Studienzentren beträgt 94,7 % (375/396). Bei dieser Berechnung umfasst die Gesamtzahl der übereinstimmenden Testergebnisse (375) sämtliche Fälle, in denen alle 6 Ergebnisse, 5 von 6 Ergebnissen, 4 von 6 Ergebnissen oder 3 von 6 Ergebnissen übereinstimmen.

Inter-Chargen-Wiederholbarkeit

Zur Bestimmung der Inter-Chargen-Variabilität der QFT-Plus Blood Collection Tubes im Vergleich zu den QFT-Röhrchen wurde eine Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 30 Probanden getestet (15 bestätigt TB-positiv und 15 bestätigt TB-negativ, jeweils ermittelt mittels QFT-Test). Die Studie umfasste je 3 verschiedene Chargen der QFT-Plus TB1- und TB2-Entnahmeröhrchen sowie der QFT TB Blood Collection Tubes. Pro Spender und Charge der Blutentnahmeröhrchen wurden Dreifachreplikaten durchgeführt. Nil- und Mitogen-Röhrchen wurden jeweils in einem Replikat getestet. Das Blut der einzelnen Probanden wurde in Lithiumheparin-Blutentnahmeröhrchen entnommen. Anschließend wurde 1 ml Blut in jedes der QFT-Plus Blood Collection Tubes und QFT Blood Collection Tubes überführt und gemäß dem Assay-Verfahren untersucht. Die Gesamtvarianz der Ergebnisse der QFT-Plus Röhrchen darf für jede positive und negative Probengruppe nicht signifikant größer sein als die Gesamtvarianz der Ergebnisse der QFT-Röhrchen. Diese wurde anhand des p-Werts bestimmt, der mit dem Varianzhomogenitätstest (HOV, Homogeneity of Variance) nach Levene erzielt wurde. Wenn der p-Wert nicht signifikant war ($p > 0,05$) und/oder die Abweichung der QFT-Plus TB-Röhrchen geringer war als die des QFT-TB-Röhrchens, dann lag zwischen den QFT-Plus- und QFT-TB-Röhrchen eine Varianz vor.

Tabelle 3. Vergleich der Varianzen zwischen QFT-Plus Blood Collection Tubes und QFT TB Blood Collection Tubes mit Levene-HOV-Test

Probentyp	Differenz	Effekt	Abhängig	p-Wert	Signifikant
Positiv	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Rest	0,0378	Ja
Positiv	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Rest	0,0540	Nein
Negativ	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Rest	0,1025	Nein
Negativ	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Rest	0,6344	Nein

Die Abweichung zwischen QFT-Plus Blood Collection Tubes und QFT TB Blood Collection Tubes war nicht signifikant, mit Ausnahme des QFT-Plus TB2-Röhrchens, wenn dieses in Verbindung mit positiven Probanden getestet wurde. Bei Analyse der Schätzung der Standardabweichung war die Abweichung im QFT-Plus

TB2-Röhrchen kleiner (0,06089) als im QFT-TB-Röhrchen (0,07641), wie in Tabelle 4 gezeigt. Daher war die Varianz der QFT-Plus TB1 und TB2 Blood Collection Tubes nicht höher als die des QFT TB Blood Collection Tube.

Tabelle 4. Standardabweichung für Residual- und 95%-Konfidenzintervall für positive Probanden

Probentyp	Subtyp	Geschätzte Standardabweichung	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

Intra-Chargen-Wiederholbarkeit

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit der QFT-Plus Blood Collection Tubes innerhalb einer Charge wurde eine Studie durchgeführt, in der die IFN- γ -Konzentration aus den Replikaten der mit Blut gefüllten QFT-Plus TB Blood Collection Tubes verglichen wurde. Sechs Aliquote einer Blutprobe von denselben Probanden mit einer bestätigten TB-Infektion wurden in 6 Wiederholungsblutentnahmeröhrchen aus je einer Charge der beiden QFT-Plus-Röhrchen (TB1 und TB2) durchgeführt. Der Test wurde an 13 Probanden durchgeführt. Der % VK-Wert wurde für jeden einzelnen Probanden sowie für alle Probanden berechnet, um einen mittleren % VK-Wert zu ermitteln, wie in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. % VK für Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum für die einzelnen QFT-Plus TB Blood Collection Tubes bei TB-positiven Probanden.

QFT-Plus-Röhrchen	Probengröße	Mittelwert (% VK)	Standardabweichung	Minimum	Median	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

Die Ergebnisse zeigten, dass der mittlere % VK-Wert für TB1 und TB2 ca. 13 % betrug, sodass das Akzeptanzkriterium von < 30 % erfüllt und die Intra-Chargen-Wiederholbarkeit demonstriert wurde.

Leerwertgrenze (Limit of Blank, LoB)

Für den QFT-Plus Assay wurde die Leerwertgrenze (Limit of Blank, LoB) bestimmt, wobei 14 normale Humanplasma-Proben (als Leerwert) in Zweifachreplikaten mit 2 Chargen des QFT-Plus ELISA von 3 Bedienern an 3 Untersuchungstagen mit jeweils einem Bediener pro Untersuchungstag untersucht wurden, sodass für jede Charge des ELISA-Kits insgesamt 84 Replikate vorlagen. Die LoB-Werte (IE/ml) für die 2 ELISA Kit-Chargen wurden separat berechnet, wie in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. LoB-Werte (IE/ml) für die 2 Chargen des QFT-Plus ELISA Kits

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

Der höhere LoB-Wert für die beiden Chargen des QFT-Plus ELISA Kits, 0,040 IE/ml, wurde als der endgültige LoB-Wert angegeben.

Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD)

Für den QFT-Plus Assay wurde die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) bestimmt, und durch Zusammenführen von 14 einzelnen Plasma-Proben wurde ein TB-negativer Humanplasmapool erzeugt. Jeder der 3 Bediener setzte einen IFN- γ -Referenzstandard von 1,0 IE/ml, verdünnt in Puffer, an. Daraus wurde eine Verdünnungsreihe mit 8 Konzentrationen erstellt. Die Studie wurde über 3 Tage und mit 3 unterschiedlichen Bedienern unter Verwendung von 2 Chargen des QFT-Plus ELISA Kits durchgeführt. An jedem Untersuchungstag wurden 5 Replikate pro Konzentration innerhalb jedes Satzes der seriellen Verdünnungsreihen durchgeführt, sodass insgesamt 45 Replikate pro Verdünnung der IFN- γ -Konzentration für jede Charge des QFT-Plus ELISA Kits durchgeführt wurden. Der LoD-Wert für jede der Chargen des QFT-Plus ELISA Kits wurde separat berechnet, wie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Geschätzte LoD-Werte (IE/ml) für die 2 Chargen des QFT-Plus ELISA Kits

QFT-Plus ELISA Kit	Wahrscheinlichkeit	Konzentration, geschätzt (IE/ml)	Untere 95%-Konfidenzgrenze der Schätzung	Obere 95%-Konfidenzgrenze der Schätzung
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Störsubstanzen

Zur Ermittlung der Effekte potenzieller Störsubstanzen auf die Leistung des QFT-Plus ELISA beim Nachweis von IFN- γ wurde eine Studie mit den folgenden Störsubstanzen durchgeführt: Triglyceride (gesamt), Hämoglobin, Protein (Gesamtserum), Bilirubin (konjugiert), Bilirubin (unkonjugiert), Abacavir (als Sulfat), Ciclosporin und Prednisolon. Fünf Plasmapools mit bekannten IFN- γ -Konzentrationen wurden unter Verwendung verschiedener Konzentrationen von Störsubstanzen hergestellt. Die IFN- γ -Konzentration des Basispools wurde zuvor mit einer bekannten Menge an IFN- γ (ca. 0,21, 0,45 und 1,4 IE/ml) vorbereitet. Dieser Pool wurde anschließend zur Vorbereitung der Pools mit den Störsubstanzen verwendet. Die Störsubstanzen wurden in Konzentrationen von 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl und 20 mg/dl untersucht. Die Zielkonzentrationen der Störsubstanzen basierten auf Referenzintervallen, pathologischen Spiegeln, therapeutischen Bereichen und toxischen Bereichen bzw. auf den Empfehlungen des Anbieters oder allgemeinen klinischen Werten. Für jedes Konzentrationslevel der Störsubstanz wurden Sechsfachreplikate durchgeführt. Für jede Probenkonzentration wurde ein Zweistichproben-t-Test durchgeführt, der den Unterschied des mittleren log₁₀ (IE/ml) des primären Interferenzlevels mit der Kontrolle (Level ohne Störsubstanz) verglich (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9). Der geschätzte Unterschied bei dem Mittelwert der Reaktion sowie die entsprechenden zweiseitigen 95%-Konfidenzgrenzen und der p-Wert wurden ebenfalls angegeben.

Tabelle 8. Log₁₀ IE/ml: Tabellarische Übersicht des t-Tests zu den Unterschieden zwischen den Mittelwerten der Kontrolle und des primären Interferenzlevels, für jede Störsubstanz und jedes IFN- γ -Konzentrationslevel.

Störungen	Interferenzlevel	Probenkonzentration (IE/ml)	Varianz	Mittelwertdifferenz	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p-Wert	OK
Triglyceride	Hoch	1,4	Gleich	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ja
		0,45	Gleich	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ja
		0,21	Gleich	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ja
Hämoglobin	Hoch	1,4	Gleich	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ja
		0,45	Gleich	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ja
		0,21	Gleich	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ja
Protein	Hoch	1,4	Gleich	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ja
		0,45	Gleich	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ja
		0,21	Gleich	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ja
Bilirubin, konjugiert	Hoch	1,4	Gleich	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ja
		0,45	Gleich	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ja
		0,21	Gleich	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ja
Unkonjugiertes Bilirubin	Hoch	1,4	Gleich	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ja
		0,45	Gleich	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ja
		0,21	Gleich	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ja
Abacavir	Hoch	1,4	Gleich	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ja
		0,45	Gleich	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ja
		0,21	Gleich	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ja
Ciclosporin	Hoch	1,4	Gleich	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ja
		0,45	Gleich	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ja
		0,21	Gleich	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ja
Prednisolon	Hoch	1,4	Gleich	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ja
		0,45	Gleich	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ja
		0,21	Gleich	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ja

Tabelle 9. Log10 IE/ml: Tabellarische Übersicht des t-Tests zu den Unterschieden zwischen den Mittelwerten der Kontrolle und des hohen Interferenzlevels, für jede Störsubstanz und jedes IFN- γ -Konzentrationslevel

Störungen	Interferenzlevel	Probenkonzentration (IE/ml)	Varianz	Mittelwertdifferenz	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p-Wert	OK
Triglyceride	Hoch	1,4	Gleich	0,053	-0,004	0,110	0,063	Ja
		0,45	Gleich	0,039	-0,021	0,058	<.001	Ja
		0,21	Gleich	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ja
Hämoglobin	Hoch	1,4	Gleich	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ja
		0,45	Gleich	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ja
		0,21	Gleich	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ja
Protein	Hoch	1,4	Gleich	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ja
		0,45	Gleich	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ja
		0,21	Gleich	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ja
Bilirubin, konjugiert	Hoch	1,4	Gleich	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ja
		0,45	Gleich	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ja
		0,21	Gleich	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ja
Unkonjugiertes Bilirubin	Hoch	1,4	Gleich	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ja
		0,45	Gleich	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ja
		0,21	Gleich	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ja
Abacavir	Hoch	1,4	Gleich	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ja
		0,45	Gleich	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ja
		0,21	Gleich	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ja
Ciclosporin	Hoch	1,4	Gleich	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ja
		0,45	Gleich	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ja
		0,21	Gleich	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ja
Prednisolon	Hoch	1,4	Gleich	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ja
		0,45	Gleich	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ja
		0,21	Gleich	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ja

In den Ergebnissen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem primären Interferenzlevel und der Kontrolle (Level ohne Störsubstanz) und für das hohe Interferenzlevel, mit Ausnahme der Triglyceride bei einem Konzentrationslevel von 0,45 IE/ml. Die Mittelwertdifferenz wurde als innerhalb des Bereichs von ± 2 Standardabweichungen ermittelt. Dies belegt, dass der Unterschied innerhalb der zu erwartenden Variabilität des Assays liegt und die Triglyceride keinen störenden Einfluss auf den QFT-Plus ELISA haben.

Klinische Leistungsmerkmale

Klinische Spezifität

Es wurde eine multizentrische Studie durchgeführt, bei der die klinische Spezifität des QFT-Plus evaluiert wurde. Dazu wurden 733 Studienteilnehmer untersucht, bei denen entweder von einem geringen Risiko für eine M. tuberculosis-Infektion oder keinen Risikofaktoren für eine Infektion oder Erkrankung ausgegangen wurde. Die Risikofaktoren für eine TB-Exposition wurden anhand einer standardisierten Umfrage zum Zeitpunkt der Untersuchung ermittelt. Die Studie wurde an 4 unabhängigen Standorten durchgeführt, darunter 1 in den USA, 2 in Japan und 1 weiteren in Australien. QFT-Plus wurde mit dem QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) verglichen. Ein Kurzbericht der Leistungsdaten zur klinischen Spezifität, unterteilt nach Studienzentrum und -region, ist in Abbildung 3 aufgeführt.

Die Leistungsergebnisse basieren auf der Gesamtzahl der gültigen Tests. Es gab keine unbestimmten Ergebnisse.

Standort	N	Positiv		Negativ		Unbestimmt		Spezifität (95%-KI)	
		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 gesamt	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)

Abbildung 3. Spezifität des QFT-Plus

Die Spezifität des QFT-Plus betrug in den USA 98,11 %, in Japan 97,83 % und in Australien 95,48 %. Die Gesamtspezifität des QFT-Plus betrug 97,27 % (713/733). Die Spezifität des QFT betrug in den USA 99,06 %, in Japan 98,76 % und in Australien 95,98 %. Die Gesamtspezifität des QFT-Plus betrug 98,09 % (719/733).

Als Beispiel für die erwarteten Ergebnisse in einer Population mit geringem Risiko ist eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach dem Typ des TB-Antigenröhrchens und Kombinationen davon in Abbildung 4 dargestellt.

Interpretation auf Grundlage von TB-Antigen-Nil				
IE/ml in	TB1	TB2	QFT-Plus (positiv nach TB1 und/oder TB2)*	Konkordant positiv TB1 und TB2 (alternative Analyse)†
Positiv	10	18	20	8
Negativ	723	715	713	725
Unbestimmt	0	0	0	0
Spezifität (95%-KI)	-	-	97,3 % (713/733) (95,8–98,2)	-
Negativitätsrate (95%-KI)	98,6 % (723/733) (97,5–99,3)	97,5 % (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9 % (725/733) (97,9–99,5)

* Interpretation auf der Grundlage eines TB-Antigens: Nil-Wert > 0,35 IE/ml bei beiden (sowohl TB1 als auch TB2) oder bei einem der TB-Röhrchen, um die Interpretationskriterien zu erfüllen, nach denen der QFT-Plus (TB1 oder TB2) als positiv bestimmt wird.

† Die alternative Analyse dient nur zur Information.

Abbildung 4. Spezifität des QFT-Plus durch jedes TB-Antigen-Röhrchen.

Unter den Probanden mit geringem TB-Risiko hatten 20 von 733 Probanden ein positives Ergebnis. Bei nur 8 dieser Probanden ergab sich ein Wert von > 0,35 IE/ml sowohl für TB1- als auch für TB2-Röhrchen.

In der Studienkohorte mit niedrigem Risiko wurde ein Vergleich des QFT- mit dem QFT-Plus-Assay durchgeführt. Die Gesamtübereinstimmung betrug 97,5 % (715/733) und die prozentuale negative Übereinstimmung betrug 98,3 % (707/719).

Klinische Sensitivität

Ein definitiver Standardtest auf LTBI existiert zwar nicht, jedoch stellt die mikrobiologische Kultur von *M. tuberculosis* einen Ersatz dar, da eine TB-Infektion eine notwendige Voraussetzung für die Krankheit darstellt.

Es wurde eine multizentrische Studie durchgeführt, bei der die klinische Sensitivität des QFT-Plus evaluiert wurde. Dazu wurden 434 Studienteilnehmer untersucht, die Anzeichen und Symptome einer durch Kultur und/oder PCR bestätigten aktiven *M. tuberculosis*-Erkrankung aufwiesen und weder zum Zeitpunkt der Blutabnahme noch innerhalb der letzten 14 Tage vor der Blutabnahme auf TB behandelt wurden. Die Studie wurde an 7 unabhängigen Standorten durchgeführt, darunter 3 in den USA, 3 in Japan und 1 weiteren in Australien. QFT-Plus wurde mit GIT verglichen.

Ein Kurzbericht der Leistungsdaten zur klinischen Sensitivität nach Studienzentrum und Land ist in Abbildung 5 aufgeführt. Die Leistungsergebnisse basieren auf der Gesamtzahl der gültigen Tests. Die Häufigkeit unbestimmter Ergebnisse für GIT und QFT-Plus betrug 2,3 % (10/434) bzw. 2,5 % (11/434).

Standort	N	Positiv		Negativ		Unbestimmt		Sensitivität (n/N) (95%-KI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
USA									
(#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)
(#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)
(#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 gesamt	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)
Japan									
(#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)
(#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)

(#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 gesamt	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91–97,33)	94,43 % (322/341) (91,5–96,4)
Australien									
(#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)

Abbildung 5. Kurzbericht der Studienleistungsdaten zur klinischen Sensitivität, unterteilt nach Studienzentrum und -land, sowie insgesamt

Beachten Sie, dass die Analyse in Abbildung 5 keine unbestimmten Ergebnisse beinhaltet.

Die Sensitivität des QFT-Plus betrug in den USA 88,7 %, in Japan 94,43 % und in Australien 100,0 %. Die Gesamtsensitivität des QFT-Plus betrug 94,09 % (398/423). Die Sensitivität des QFT betrug in den USA 88,7 %, in Japan 95,63 % und in Australien 96,43 %. Die Gesamtsensitivität des QFT betrug 94,81 % (402/424).

Als Beispiel für die erwarteten Ergebnisse in einer Population mit bestätigter TB-Infektion ist eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach dem Typ des TB-Antigenröhrchens und Kombinationen davon in Abbildung 6 dargestellt.

Interpretation auf Grundlage von TB-Antigen-Nil IE/ml in	TB1	TB2	QFT-Plus (positiv nach TB1 und/oder TB2)
Positiv	388	397	398
Negativ	32	26	25
Unbestimmt	14	11	11
Sensitivität* (95%-KI)	–	–	94 % (398/423) (91,4–96,0)
Positivitätsrate* (95%-KI)	92,4 % (388/420) (89,4–94,6)	93,9 % (397/423) (91,1–95,8)	–

* Mit Ausnahme unbestimmter Werte.

Abbildung 6. Sensitivitätsergebnisse für QFT-Plus nach TB-Antigen-Röhrchen.

In der Kohorte mit durch Kultur bestätigter aktiver TB (Sensitivitätsstudien-Kohorten) wurde ein Vergleich von GIT mit QFT-Plus durchgeführt. Die Gesamtübereinstimmung betrug 95,9% und die prozentuale positive Übereinstimmung betrug 97,3 % (391/402).

Leistung bei Personen mit identifizierten Risikofaktoren für eine MTB-Infektion (Personen mit uneinheitlichem Risiko)

Eine Kohorte aus 601 Personen mit uneinheitlichen Risikofaktoren für eine TB-Infektion (z. B. HIV-Positivität, Behandlungsanamnese für aktive oder latente TB, Exposition gegenüber aktiver TB, Gesundheitspersonal-Status usw.) wurde sowohl mit dem QFT-GIT (=QFT)- als auch dem QFT-Plus-Test untersucht. Die Risikofaktoren wurden anhand einer standardisierten Umfrage ermittelt. Die Personen wiesen zum Zeitpunkt der Rekrutierung keine mit aktiver TB verbundenen Symptome auf. Demografische Daten und Risikofaktoren sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Probanden gesamt (601)		Nummer	Prozentsatz
Geschlecht	Männlich	539	89,7 %
	Weiblich	62	10,3 %
Alter (Jahre)	Bereich	18–70	–
	MW	46,7	–
BCG-geimpft	Ja	15	2,5 %
	Nein	586	97,5 %
HIV-positiv oder auf HTLV-Viren positiv getestet	Ja	12	2,0 %
	Nein	589	98 %
Vorherige Diagnose einer aktiven TB	Ja	11	1,8 %
	Nein	590	98,2 %
Positiver Tuberkulin-Hauttest (TST)/Mantoux-Test auf TB	Ja	47	7,8 %
	Nein	554	92,2 %
Zuvor bereits wegen aktiver oder latenter TB behandelt	Ja	35	5,8 %
	Nein	566	94,2 %
Mehr als 1 Monat in einem Gefängnis gelebt oder gearbeitet	Ja	373	62,1 %
	Nein	228	37,9 %
Mehr als 1 Monat in einem Obdachlosenasyll gelebt oder gearbeitet	Ja	525	87,4 %
	Nein	76	12,6 %
Gesundheitspersonal	Ja	8	1,3 %
	Nein	593	98,7 %
Enger Kontakt mit Personen mit aktiver TB oder Verdacht auf eine aktive TB	Ja	9	1,5 %
	Nein	592	98,5 %

Abbildung 7. Demografische Daten und Faktoren im Zusammenhang mit dem TB-Infektionsrisiko in einer uneinheitlichen Kohorte.

In dieser Population erzielten 68/601 Probanden (11,3 %) ein positives QFT-Plus-Ergebnis. Von den 68 QFT-Plus positiven Probanden waren insgesamt 62 Probanden sowohl mit TB1- als auch mit TB2-Röhrchen positiv, 2 Probanden waren nur mit TB1 positiv, und 4 Probanden waren nur mit TB2 positiv. Es wurden keine unbestimmten Ergebnisse (0/601) beobachtet.

QFT		Positiv (+)	Negativ (-)	Insgesamt
	Positiv (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Negativ (-)	1*	532	533
	Insgesamt	64	537	601

*Alle 6 Ausreißerproben wiesen in den TB-Antigen-Röhrchen IFN- γ -Konzentrationen auf, die nahe des Assay-Cut-off-Werts lagen.

Abbildung 8. Kurzbericht der Leistung: QFT-Plus im Vergleich zum QFT bei Probanden mit bekannten Risikofaktoren für eine LTBI.

Die prozentuale positive Übereinstimmung (PPA) und die prozentuale negative Übereinstimmung (NPA) von QFT und QFT-Plus betragen:

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

Abbildung 8 stellt die Leistung von QFT-Plus verglichen mit dem QFT bei BCG-geimpften Studienteilnehmern dar.

QFT		Positiv (+)	Negativ (-)	Insgesamt
	Positiv (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negativ (-)	3	268	271
	Insgesamt	69	273	342*

*Zwei Studienteilnehmer der Sensitivitätsstudie wurden aufgrund unbestimmter Ergebnisse aus der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 9. Leistung von QFT-Plus im Vergleich zum QFT bei BCG-geimpften Studienteilnehmern (kombinierte Daten zu Sensitivität, Spezifität und LTBI-Studienteilnehmern).

Die resultierenden PPA und NPA sind wie folgt:

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

	<p>Die klinischen Leistungsmerkmale wurden anhand einer systematischen Literaturrecherche, klinischer Leistungsstudien mit klinischen Leistungsindikatoren wie Sensitivität, Spezifität, prozentuale positive Übereinstimmung (PPA), prozentuale negative Übereinstimmung (NPA), Konkordanz mit anderen IGRAs und (veröffentlichten) Erfahrungen mit diagnostischen Routinetests nachgewiesen. Die Bewertung dieser Quellen zeigte, dass die klinischen Leistungsmerkmale des QFT-Plus dem Verwendungszweck des Tests angemessen sind.</p>
6.4 Kurzbericht der Leistungsdaten von anderen Quellen, falls zutreffend	Nicht zutreffend
6.5 Eine Gesamtübersicht über die Leistung und Sicherheit	<p>In Bezug auf die Sicherheit ergibt die Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf der Grundlage einer systematischen Literatur- und Datenbankrecherche, der Risikobewertung (medizinische Risikobewertung, Bewertung des Herstellungs- und Anwenderrisikos), der von QIAGEN durchgeführten Vigilanzmaßnahmen und der Erfahrungen aus der Routinediagnostik ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für den QFT-Plus-Test und ist im Hinblick auf den derzeitigen Stand der Technik angemessen.</p>
6.6 Laufende oder geplante Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen	<p>Auf der Grundlage der Dichte und Gültigkeit der verfügbaren analytischen und klinischen Daten gibt es derzeit keine offenen Fragen für QFT-Plus. Die gesammelten Nachweise zeigen, dass der QFT-Plus-Test die Anforderungen der Leistungsbewertung erfüllt; der Assay für seinen Verwendungszweck als sicher und wirksam angesehen wird und keine akzeptablen Restrisiken verbleiben, derzeit sind also keine PMPF-Aktivitäten für dieses Produkt erforderlich.</p> <p>QIAGEN hat Überwachungsprogramme eingeführt und unterhält diese. Sie kontrollieren routinemäßig die klinischen Leistungsmerkmale und die Sicherheit des Produkts. Dazu gehört die proaktive Sammlung und Bewertung von Sicherheits-, Leistungs- und wissenschaftlichen Daten sowie die Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Daten nach dem Inverkehrbringen werden aus</p>

	<p>einer Vielzahl von Quellen zusammengetragen, z. B. aus klinischen Erfahrungen mit dem Produkt in der Routineanwendung, aus Rückmeldungen von Anwendern/Vertreibern/Importeuren, aus Trendanalysen, aus der Durchsicht einschlägiger veröffentlichter technischer und wissenschaftlicher Literatur oder aus Qualitätsdaten. Zudem werden die Berichte über Sicherheit und unerwünschte Ereignisse ausgewertet.</p>
<p>7. Messtechnische Rückverfolgbarkeit der zugewiesenen Werte</p>	
<p>7.1 Erläuterung der Maßeinheit, falls zutreffend</p>	<p>Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Informationen und Anleitungen sind für den vorgesehenen Benutzer leicht zu verstehen und anzuwenden, um das vom Produkt gelieferte Ergebnis richtig zu interpretieren und irreführende Informationen zu vermeiden. Zur Analyse der Rohdaten und der Berechnung von Ergebnissen kann die QFT-Plus Analysis Software verwendet werden. Diese ist verfügbar unter www.QuantiFERON.com. Bitte achten Sie darauf, die aktuellste Version der QFT-Plus Analysis Software zu verwenden.</p> <p>Die Software führt eine Qualitätskontrolle des Assays durch, erstellt eine Standardkurve und liefert für jeden Probanden ein Testergebnis.</p> <p>Die Software gibt alle Konzentrationen über 10 IE/ml als „> 10“ aus, da diese Werte oberhalb des validierten linearen Bereichs des ELISA liegen.</p> <p>Alternativ zur Verwendung der QFT-Plus Analysis Software können die Ergebnisse auch wie folgt bestimmt werden.</p> <p><u>Erstellung der Standardkurve und Ermittlung der Probenwerte</u></p> <p>Ohne QFT-Plus Analysis Software</p> <p>Wenn zur Bestimmung der Standardkurve und der Probenwerte (IE/ml) nicht die QFT-Plus Software verwendet wird, ist ein Tabellenkalkulationsprogramm wie Microsoft® Excel® erforderlich. Verwendung eines Tabellenkalkulationsprogramms:</p>

1. Ermitteln Sie für jede Platte die OD-Mittelwerte der Replikate des Kit-Standards.
2. Erstellen Sie eine $\log(e)$ - $\log(e)$ -Standardkurve durch Auftragen des $\log(e)$ des OD-Mittelwerts (y-Achse) gegen den $\log(e)$ der IFN- γ -Konzentration der Standards in IE/ml (x-Achse). Der Nullstandard wird bei diesen Berechnungen nicht berücksichtigt. Berechnen Sie die am besten angepasste Standardkurve durch eine Regressionsanalyse.
3. Ermitteln Sie anhand der Standardkurve die IFN- γ -Konzentration (IE/ml) der getesteten Plasmaproben. Legen Sie dabei den OD-Wert jeder Probe zugrunde.
4. Für diese Berechnungen können Softwarepakete für Mikrotiterplatten-Reader verwendet werden sowie gängige Tabellenkalkulations- bzw. Statistikprogramme (wie beispielsweise Microsoft Excel). Wir empfehlen die Verwendung solcher Softwarepakete zur Durchführung der Regressionsanalyse und zur Berechnung des Variationskoeffizienten (% VK) der Standards sowie des Korrelationskoeffizienten (r) der Standardkurve.

Zur Korrektur des Hintergrunds wird der Wert der jeweiligen Nil-Kontrolle (in IE/ml) von dem IFN- γ -Wert (in IE/ml) für TB1, TB2 und Mitogen subtrahiert. Die entsprechend korrigierten Werte werden zur Interpretation der Testergebnisse herangezogen.

Qualitätskontrolle des Tests

Die Genauigkeit der Testergebnisse hängt von der Erstellung einer korrekten Standardkurve ab. Daher müssen die Ergebnisse der Standards vor Auswertung der Testergebnisse geprüft werden.

Der ELISA liefert gültige Ergebnisse, wenn alle nachstehenden Kriterien erfüllt sind:

- Der OD-Mittelwert von Standard 1 muss $\geq 0,600$ betragen.
- Der Variationskoeffizient (% VK) für die Replikate von Standard 1 und Standard 2 muss ≤ 15 % sein.
- Die OD-Werte für die Replikate von Standard 3 und Standard 4 dürfen höchstens um 0,040 OD-Einheiten vom jeweiligen Mittelwert abweichen.
- Der aus den mittleren Absorptionswerten der Standards berechnete Korrelationskoeffizient (r) muss $\geq 0,98$ sein.

	<ul style="list-style-type: none"> • Werden diese Kriterien nicht erfüllt, ist der Test ungültig und muss wiederholt werden. • Der OD-Mittelwert des Nullstandards (grüne Verdünnungslösung) muss $\leq 0,150$ sein. Ist der OD-Mittelwert $> 0,150$, muss das Verfahren zum Waschen der Platten überprüft werden. <p>Die Berechnung und Angabe dieser Qualitätskontrollparameter wird mit der QFT-Plus Analysis Software durchgeführt.</p>
7.2 Angabe von verwendeten Referenzmaterialien und/oder Referenzmessverfahren höherer Ordnung, die der Hersteller für die Kalibrierung des Produkts verwendet	<p>Der QFT-Plus ELISA verwendet einen rekombinanten Human-IFN-γ-Standard, der gegen ein IFN-γ-Referenzpräparat geprüft wurde (NIH-Ref.: Gxg01-902-535).</p>
8. Vorgeschlagenes Profil und Schulung der Anwender	
8.1 Vorgeschlagenes Profil und Schulung der Anwender	<p>Dieses Kit ist für die Anwendung durch Fachkräfte vorgesehen.</p> <p>Das Produkt darf nur von Personen verwendet werden, die in die Verfahren der guten Laborpraxis speziell eingewiesen und darin geschult wurden.</p> <p>Das Produkt darf nur von Personen verwendet werden, die in die Verfahren der guten Laborpraxis speziell eingewiesen und für die Durchführung dieses Assays ausgebildet wurden.</p>

Bearbeitungsverlauf

SSP- Revisionsnummer	Ausgabedatum	Beschreibung der Änderung	Von der benannten Stelle validierte Revision
01	Februar 2023	Erstellung des Dokuments	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Validierungssprache: Englisch <input type="checkbox"/> Nein (gilt nur für Klasse C (IVDR, Artikel 48 (7)), für die der SSP noch nicht von der benannten Stelle validiert wurde)
02	Februar 2024	Übertragung auf eine neue Vorlage gemäß MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Validierungssprache: Englisch <input type="checkbox"/> Nein (gilt nur für Klasse C (IVDR, Artikel 48 (7)), für die der SSP noch nicht von der benannten Stelle validiert wurde)