



Februari 2024

# Veiligheids- en prestatieoverzicht van de QuantiFERON®-TB Gold Plus ELISA-kit



2 x 96 (622120)

Versie 1

**IVD**

Voor in-vitrodiagnostisch gebruik

Voor gebruik met QuantiFERON®-TB Gold Plus Blood Collection  
Tubes

**CE**0197

**REF**

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Duitsland

R2 **MAT**

# Veiligheids- en prestatieoverzicht

Dit veiligheids- en prestatieoverzicht (SSP) is bedoeld om openbare toegang te verschaffen tot het meest recente overzicht van de belangrijkste aspecten voor de veiligheid en prestaties van het hulpmiddel.

De SSP is niet bedoeld ter vervanging van de gebruiksaanwijzing als belangrijkste document om een veilig gebruik van het hulpmiddel te garanderen, noch is het bedoeld om beoogde gebruikers diagnostisch of therapeutisch advies te geven.

De volgende informatie is bedoeld voor professionele gebruikers.

**Revisie van document:** Rev.02

**Uitgiftedatum:** Februari 2024 Rev.02

**Referentienummer van de fabrikant voor het SSP:** n.v.t.

<b>1. Identificatie van het hulpmiddel en algemene informatie</b>	
<b>1.1 Handelsnaam/ handelsnamen hulpmiddel</b>	<p>Vierde generatie 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 stuks)  622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)  622222 QFT-Plus Single Patient Pack (verpakking van 10)  623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25 stuks)  623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)  623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (verpakking van 10)</p>
<b>1.2 Naam en adres van de fabrikant</b>	<p>QIAGEN GmbH  QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Duitsland</p>
<b>1.3 Registratienummer van de fabrikant (SRN)</b>	DE-MF-000004949
<b>1.4 Standaard UDI-DI</b>	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)  4053228RTBQFT0000000002WA (QFT-buisjes)</p>
<b>1.5 Beschrijving/ tekst Europese nomenclatuur voor medische hulpmiddelen (EMDN)</b>	<p>EMDN-code (5e niveau): W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>EMDN-code (5e niveau): W05010101, VENEUS OF ARTERIEUR HULPMIDDEL VOOR BLOEDAFNAME (QFT-buisjes)</p>
<b>1.6 Risicoklasse van het hulpmiddel</b>	Klasse C

<b>1.7 Indicatie of het een hulpmiddel betreft voor near-patient testing en/of begeleidende diagnostische tests</b>	QuantiFERON®.TB Gold Plus is niet bedoeld voor near-patient testing of begeleidende diagnostische tests.
<b>1.8 Jaar waarin het eerste certificaat is uitgegeven volgens Europese verordening 2017/746 voor het hulpmiddel</b>	QuantiFERON-TB Gold Plus is in 2023 gecertificeerd volgens Europese verordening 2017/746.
<b>1.9 Erkend vertegenwoordiger indien van toepassing, naam en het SRN</b>	Niet van toepassing
<b>1.10 Identificatienummer van de aangemelde instantie (SIN)</b>	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Duitsland TÜV: 0197

<b>2. Beoogd gebruik van het hulpmiddel</b>	
<b>2.1 Beoogd doel</b>	<p>De QuantiFERON-TB Gold Plus-assay (QFT-Plus) is een diagnostische in-vitrotest waarbij gebruik wordt gemaakt van een peptidecocktail die de eiwitten ESAT-6 en CFP-10 simuleert en cellen in gehepariniseerd volbloed stimuleert. Detectie van interferon-gamma (IFN-<math>\gamma</math>) door Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) wordt gebruikt ter herkenning van in-vitro reacties op deze peptide-antigenen, die worden geassocieerd met een Mycobacterium tuberculosis-infectie.</p> <p>QFT-Plus is een indirecte test voor het aantonen van een M. tuberculosis-infectie (inclusief de actieve aandoening). De testresultaten dienen te worden gebruikt in combinatie met risicobeoordeling, röntgenonderzoeken en overige medische en diagnostische onderzoeken.</p>
<b>2.2 Indicatie(s) en doelpopulatie(s)</b>	<p>Testen op LTBI is indien mogelijk wenselijk om personen te identificeren die een hoog risico lopen om actieve tuberculose (TB) op te lopen, zodat een preventieve behandeling voor TB kan worden overwogen. Op basis van aanbevelingen van de wereldgezondheidsorganisatie: (<a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf</a>), is testen op LTBI vereist voor groepen met een hoog risico, inclusief maar niet beperkt tot, gezinsleden ouder dan 5 jaar, patiënten met silicose, mensen die gedyaliseerd worden, mensen die worden behandeld met anti-TNF en mensen die worden voorbereid op transplantatie, maar ook andere risicogroepen conform nationale richtlijnen.</p>
<b>2.3 Beperkingen en/of contra-indicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De resultaten van de QFT-Plus-test dienen te worden gebruikt in combinatie met de epidemiologische voorgeschiedenis, de huidige medische status en andere diagnostische onderzoeken van elke patiënt.</li> <li>• Individuen met Nil-waarden hoger dan 8 IE/ml worden geclassificeerd als 'onbepaald', omdat een 25% hogere reactie op TB-antigenen buiten het meetbereik van de assay kan liggen.</li> <li>• De voorspellende waarde van een positief QFT-Plus-resultaat bij de diagnose van een M. tuberculosis-infectie hangt af van de kans op infectie, hetgeen moet worden geëvalueerd op basis van historische, epidemiologische, diagnostische en andere bevindingen.</li> <li>• Een diagnose van LTBI vereist dat tuberculose uitgesloten moet worden aan de hand van medisch onderzoek, waaronder een beoordeling van huidige medische en diagnostische tests op ziekte zoals aangegeven.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Een negatief resultaat moet worden meegewogen in de medische en historische gegevens van de persoon die relevant zijn voor de kans op een <i>M. tuberculosis</i>-infectie en het mogelijke risico op progressie naar tuberculose, met name bij personen met een gebrekkige immuunfunctie.</li> <li>• Er kunnen onbetrouwbare of onbepaalde resultaten worden behaald door afwijkingen van de in de bijsluiters beschreven procedure. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Onjuist transport/onjuiste hantering van bloedspecimens.</li> <li>o Verhoogde concentraties circulerend IFN-<math>\gamma</math> of aanwezigheid van heterofiele antilichamen</li> <li>o Overschrijding van gevalideerde bloeditijden van bloedspecimenafname tot incubatie.</li> </ul> </li> </ul>
<h3>3. Beschrijving van het hulpmiddel</h3>	
<h4>3.1 Beschrijving van het hulpmiddel, inclusief de voorwaarden om het hulpmiddel te gebruiken</h4>	<p>De QuantiFERON®-TB Gold Plus-assay (QFT-Plus) is een diagnostische in-vitrotest waarbij gebruik wordt gemaakt van een peptidecocktail die de eiwitten ESAT-6 en CFP-10 simuleert en cellen in gehepariniseerd volbloed stimuleert. Detectie van interferon-<math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>) door Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) wordt gebruikt ter herkenning van in-vitroreacties op deze peptide-antigenen, die worden geassocieerd met een <i>Mycobacterium tuberculosis</i>-infectie.</p> <p>QFT-Plus is een indirecte test voor het aantonen van een <i>M. tuberculosis</i>-infectie (inclusief de actieve aandoening). De testresultaten dienen te worden gebruikt in combinatie met risicobeoordeling, röntgenonderzoeken en overige medische en diagnostische onderzoeken.</p> <p>Deze kit is bestemd voor professioneel gebruik. De QuantiFERON®-TB Gold Plus-assay (QFT-Plus) moet door opgeleid personeel in een professionele laboratoriumomgeving of speciaal opgeleid personeel worden gebruikt.</p> <p>De QuantiFERON®-TB Gold Plus-test (QFT-Plus) is de vierde generatie in QuantiFERON-TB-testtechnologie waarbij de celgemedieerde reactie wordt geëvalueerd aan de hand van een kwantitatieve meting van IFN-<math>\gamma</math> in een volbloedmonster. QFT-Plus is een kwalitatieve test die de celgemedieerde immuunreacties (CMI) meet op peptide-antigenen die mycobacteriële eiwitten simuleren. Deze eiwitten, ESAT-6 en CFP-10,</p>

ontbreken in alle BCG-stammen en de meeste niet-tuberculeuze mycobacteriën met uitzondering van *M. kansasii*, *M. szulgai* en *M. marinum*. In het bloed van personen die besmet zijn met organismen van het *M. tuberculosis*-complex bevinden zich over het algemeen lymfocyten die deze en andere mycobacteriële antigenen signaleren. Bij dit herkeningsproces wordt het cytokine IFN- $\gamma$  geproduceerd en afgescheiden. De detectie en erop volgende kwantificering van IFN- $\gamma$  vormen de basis voor deze test.

De QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes zijn bedoeld voor de verzameling, opslag, incubatie, stimulatie en het transport van menselijk bloed.

QFT-Plus is een kwalitatieve assay die gebruikmaakt van speciale bloedverzamelbuisjes; die bevatten peptide-antigenen die *M. tuberculosis*-eiwitten simuleren, hetgeen wordt gebruikt om volbloed te verzamelen. De aansluitende incubatie van het bloed in het buisje duurt 16 tot 24 uur. Daarna wordt het plasma geëxtraheerd en getest op de aanwezigheid van IFN- $\gamma$  dat is gevormd in reactie op de peptide-antigenen.

Er wordt volbloed verzameld in de QFT-Plus Blood Collection Tubes, bestaande uit een Nil-buisje, een TB1-buisje, een TB2-buisje en een Mitogen-buisje. U kunt ook bloed afnemen in één bloedverzamelbuisje dat lithium- of natriumheparine als antistollingsmiddel bevat en dit vervolgens overbrengen naar QFT-Plus Blood Collection Tubes.

De software kan optioneel met het hulpmiddel worden gebruikt.

De software voert een kwaliteitscontrole voor de assay uit, genereert een standaardcurve en geeft voor elke patiënt een testresultaat. De software rapporteert alle concentraties groter dan 10 IE/ml als '>10', aangezien dergelijke waarden buiten het gevalideerde lineaire bereik van de ELISA vallen..

<p><b>3.2 Als het hulpmiddel een kit is, beschrijving van de componenten (inclusief wettelijke status van componenten, bijvoorbeeld IVD's, medische hulpmiddelen en alle standaard UDI-DI's)</b></p>	<p>De QFT-Plus ELISA wordt verkocht als kit met 2 platen met componenten en als referentiepakket voor laboratoria met 20 platen en componenten.</p> <p>De QFT-Plus BCT's worden verkocht in verpakkingen van 200 buisjes (50 Nil-, 50 TB1-, 50 TB2- en 50 Mitogen-buisjes), 100 buisjes (25 van ieder type buisje), of in pakketten voor één patiënt (10 afzonderlijke verpakkingen met elk 1 Nil-, 1 TB1-, 1 TB2- en 1 Mitogen-buisje). Er zijn ook QFT-Plus BCT's voor op grote hoogtes verkrijgbaar in dezelfde configuraties als hierboven.</p> <p>Beschrijving van de onderdelen van het instrument</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strips voor microtiterplaten (12 x 8 putjes)</li> <li>• IFN-<math>\gamma</math>-standaard, gevriesdroogd</li> <li>• Groene verdunningsoplossing</li> <li>• Conjugaatconcentraat 100x, gevriesdroogd</li> <li>• Wasbufferconcentraat 20x</li> <li>• Enzymsubstraatoplossing</li> <li>• Enzymremmingsoplossing</li> </ul>
<p><b>3.3 Een verwijzing naar vorige generatie(s) of varianten als deze er zijn, en een beschrijving van de verschillen</b></p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) is de 3e generatie assay. Het is een assay met 3 buisjes met peptiden, bedoeld om uitsluitend MTB-specifieke CD4 T-cellen te stimuleren.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil- Negatieve controle</li> <li>2. TB-antigeen - Detecteert voornamelijk MTB-specifieke CD4 T-celreacties</li> <li>3. Mitogen- Positieve controle</li> </ol> <p>QFT Plus-assay gebruikt een eigen combinatie peptiden bedoeld voor contra-indicaties en activiteit. QFT Plus is een assay met vier buisjes, waarvan twee TB-buisjes voor de detectie van MTB-specifieke celgemedieerde reactie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil- Negatieve controle</li> <li>2. TB1 - Detecteert voornamelijk MTB-specifieke CD4 T-celreactie</li> <li>3. TB2 - Geoptimaliseerd voor detectie van MTB-specifieke CD4- en CD8 T-celreacties</li> <li>4. Mitogen- Positieve controle</li> </ol>



<b>3.4 Beschrijving van accessoires die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt</b>	Niet van toepassing - QFT-Plus is een op zichzelf staande assay.
<b>3.5 Beschrijving van alle andere hulpmiddelen en producten die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt</b>	Niet van toepassing - QFT-Plus is een op zichzelf staande assay.
<b>4. Referentie voor toegepaste geharmoniseerde standaarden en CS</b>	
<b>4. Toegepaste geharmoniseerde standaarden en gemeenschappelijke specificaties (CS)</b>	<p>De relevante toegepaste standaarden zijn gevolgd om de voor QFT-Plus toepasselijke prestatie-evaluatie te ondersteunen.</p> <p>Geharmoniseerde standaarden (NL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EN ISO 13612:2002+AC:2002 Prestatie-evaluatie voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek</li> <li>• EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Medische hulpmiddelen - Toepassing van risicobeheer voor medische hulpmiddelen</li> <li>• ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 Medische hulpmiddelen - Kwaliteitsbeheersystemen - Vereisten op grond van regelgeving</li> <li>• EN ISO 17511:2021 Medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek - Vereisten voor het vaststellen van metrologische traceerbaarheid van waarden toegewezen aan kalibratoren en waarheidsgetrouwheid van controlematerialen en menselijke monsters</li> <li>• EN ISO 18153:2003 Medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek - Meten van hoeveelheden in biologische monsters - Metrologische traceerbaarheid van waarden voor katalytische concentraties van enzymen toegewezen aan kalibratoren en controlematerialen</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EN ISO 23640:2015 Medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek. Beoordeling van de stabiliteit van in-vitrodiagnostische reagentia</li> <li>• EN ISO/DIS 20916 IVD medische hulpmiddelen - Klinische prestatieonderzoeken met monsters van mensen – Goede onderzoekspraktijken</li> </ul> <p>Standaarden (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLSI EP5-A3 Evaluatie van nauwkeurige prestaties van kwantitatieve meetmethoden</li> <li>• CLSI EP06-A Evaluatie van de lineariteit van kwantitatieve meetprocedures</li> <li>• CLSI EP07-A2 Testen op interferentie in klinische chemie</li> <li>• CLSI EP12-A2 Gebruikersprotocol voor evaluatie van kwalitatieve testprestaties</li> <li>• CLSI EP17-A2 Evaluatie van detectiemogelijkheden voor meetprocedures klinisch laboratorium</li> <li>• CLSI EP24-A2 Beoordeling van de diagnostische nauwkeurigheid van laboratoriumtests met behulp van Receiver Operating Characteristic (ROC) curves</li> <li>• CLSI EP-25-A Beoordeling van de stabiliteit van in-vitrodiagnostische reagentia</li> </ul>
<p><b>5. Risico's en waarschuwingen</b></p>	
<p><b>5.1 Restriscio's en ongewenste effecten</b></p>	<p>Risico's zijn zoveel mogelijk uitgesloten en worden als acceptabel beschouwd. De gebruiksaanwijzing ("Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen" en "Beperking") geeft waarschuwingen voor de restriscio's en voorzorgsmaatregelen om deze risico's onder controle te houden. De huidige restriscio's zijn acceptabel.</p> <p>De door de fabrikant verstrekte informatie en instructies zijn eenvoudig te begrijpen en toe te passen voor de gebruiker, om het door het hulpmiddel gegeven resultaat eenvoudig te interpreteren en misleidende informatie te voorkomen.</p> <p>De resultaten van de QFT-Plus-test moeten worden gebruikt in combinatie met risicobeoordeling, radiografie en andere medische en diagnostische evaluaties.</p>

	<p>Individueen met Nil-waarden hoger dan 8 IE/ml worden geclassificeerd als 'onbepaald', omdat een 25% hogere reactie op CMV-antigenen buiten het meetbereik van de assay kan liggen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een negatief resultaat van de QFT-Plus-test sluit de mogelijkheid van een <i>M. tuberculosis</i>-infectie of van TB niet uit; fout-negatieve resultaten kunnen worden veroorzaakt door de infectiefase (bijvoorbeeld als het bloedspecimen is genomen vóór de ontwikkeling van een cellulaire reactie), storingen van de immuunfuncties door comorbide aandoeningen, een onjuiste verwerking van de bloedafnamebuisjes na venapunctie, een onjuiste uitvoering van de assay of overige immunologische variabelen.</li> </ul> <p>Onbetrouwbare of onbepaalde resultaten kunnen het gevolg zijn van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afwijkingen van de in de bijsluiter beschreven procedure</li> <li>• Onjuist transport/onjuiste hantering van bloedspecimen</li> <li>• Hogere concentraties circulerend IFN<math>\gamma</math> of aanwezigheid van heterofiele antilichamen</li> <li>• Overschrijding van gevalideerde bloettijden van bloedspecimenafname tot incubatie.</li> </ul>
<p><b>5.2</b> <b>Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen</b></p>	<p>Gebruik de kit niet als een flesje met reagens vóór gebruik tekenen van schade of lekkage vertoont.</p> <p><b>Belangrijk:</b> Controleer de flacons vóór gebruik. Gebruik conjugaat- of IFN-<math>\gamma</math>-standaardflacons niet als deze tekenen van schade vertonen of als de rubberen afsluiting is beschadigd. Pak gebroken flacons niet vast. Neem geschikte voorzorgsmaatregelen om de flacons veilig af te voeren. Advies: Gebruik een ontdopper voor flacons om conjugaat- en IFN-<math>\gamma</math>-standaardflacons te openen. Zo minimaliseert u de kans op letsel door de metalen krimpsluiting.</p>

Indien u vermoedt dat QFT-Plus Blood Collection Tube(s) beschadigd zijn of dat de steriliteit is aangetast, moet u contact opnemen met de technische diensten van QIAGEN.

Thimerosal wordt gebruikt als een conserveringsmiddel in sommige QFT-Plus-reagentia. De stof is mogelijk giftig bij inslikken, inademing of bij contact met de huid. Draag bij het werken met chemicaliën altijd een geschikte laboratoriumjas, wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril. Raadpleeg voor meer informatie de desbetreffende veiligheidsinformatiebladen (VIB), online beschikbaar in een handig en compact te bekijken en af te drukken PDF-formaat via [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety).

QuantifERON Enzyme Stopping Solution: Bevat: zwavelzuur. Waarschuwing! Kan bijtend zijn voor metalen. Veroorzaakt huidirritatie. Veroorzaakt ernstige oogirritatie. Draag beschermende handschoenen/ beschermende kleding/oogbescherming/gezichtsbescherming.

QuantifERON Enzyme Substrate Solution: Waarschuwing! Veroorzaakt lichte huidirritatie. Draag beschermende handschoenen/ beschermende kleding/oogbescherming/gezichtsbescherming.

QuantifERON Green Diluent:

Bevat: tartrazine. Waarschuwing! Kan een allergische huidreactie veroorzaken. Draag beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gezichtsbescherming.

- De gereconstitueerde kitstandaard kan tot 3 maanden bewaard blijven indien opgeslagen bij 2 °C tot 8 °C. Let op de datum waarop de kitstandaard is gereconstitueerd.
- Het niet-gebruikte conjugaatconcentraat 100X moet opnieuw worden opgeslagen bij 2 tot 8 °C en binnen 3 maanden

	<p>worden gebruikt. Let op de datum waarop het conjugaat is gereconstitueerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gebruiksklaar conjugaat moet binnen 6 uur na bereiding worden gebruikt.</li> <li>• Gebruiksklare wasbuffer kan gedurende 2 weken bij kamertemperatuur worden bewaard.</li> </ul>
<p><b>5.3 Andere relevante veiligheidsaspecten, inclusief een overzicht van alle veiligheidscorrecties (FSCA inclusief FSN), indien van toepassing</b></p>	<p>Er zijn geen veiligheidscorrecties geweest voor QFT TB Plus. Er zijn geen nieuwe gevaren geïdentificeerd voor dit product.</p>
<p><b>6. Overzicht van de prestatiebeoordeling en follow-up van de prestaties na het op de markt brengen (PMPF)</b></p>	
<p><b>6.1 Overzicht van wetenschappelijke validiteit van het hulpmiddel</b></p>	<p>De QFT-Plus assay, inclusief vorige generaties, meet de productie van IFN-<math>\gamma</math> door MTB-specifieke T-cellen om in-vitroreacties te identificeren op de antigenen die geassocieerd worden met een MTB-infectie. Hieronder ziet u een overzicht van de wetenschappelijke basis voor QFT-Plus, waarbij de productie wordt verbonden van analyt IFN-<math>\gamma</math> door T-cellen tijdens blootstelling aan MTB-antigenen om de klinische conditie, een MTB-infectie (TBI), te detecteren.</p> <p>De huidige nationale en internationale aanbevelingen erkennen het cruciale belang van TBI-screening als een belangrijke factor voor de reductie en eliminatie van TB-incidenten. Aangezien TBI niet-infectieus is, kan het alleen gedetecteerd worden met rechtstreekse immunologische methoden. Twee belangrijke methoden voor de diagnose van LTBI zijn de tuberculine-huidtests (TST) en Interferon-gamma releasing assays (IGRA) [Wereldwijd tuberculoserapport van</p>

de wereldgezondheidsorganisatie 2023

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.

QFT-Plus is de meest erkende IGRA voor de diagnose van TBI ter wereld. Uit veel publicaties blijken de uitstekende prestaties bij hogerisicogroepen en in oktober 2023 hebben we wereldwijd meer dan 100 miljoen tests verkocht. Uitstekende prestaties (hoge gevoeligheid en specificiteit) van QFT-Plus werden specifiek gedemonstreerd voor belangrijke hogerisicogroepen inclusief kinderen, mensen met HIV, mensen die immunosuppressieve therapie ondergaan, migranten, actieve TB-contacten, etc [1, 2, 3, 4]. Uitstekende prestaties van QFT-Plus bij verschillende hogerisicogroepen inclusief kinderen zijn bevestigd in originele onderzoeken, maar ook tijdens systematische en verhalende onderzoeken [5].

QFT-Plus wordt aanbevolen door de wereldgezondheidsorganisatie (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] en Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en het Europees centrum voor ziektebestrijding (ECDC) [9]. De aanbevelingen van internationale instellingen waren gebaseerd op meerdere publicaties, waaronder originele papers en systematische beoordelingen waarin de uitstekende prestaties van QFT-Plus werden aangetoond onder verschillende bevolkingsgroepen, inclusief door de wereldgezondheidsorganisatie gedefinieerde risicogroepen voor TB-infectie en TB-reactivering.

Uit gepubliceerde onderzoeken blijkt dat de QFT-Plus assay een hogere gevoeligheid heeft in contacten binnen een gezin en in immunodeficiënte personen (HIV, reumatoïde artritis, ouderen en mensen met weinig CD4 T-cellen) die een non-inferieure specificiteit vertonen voor QFT-GIT (vorige generatie) [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- $\gamma$  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- $\gamma$  Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in *Pediatrics.* 2020 mei;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)
10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. *J Clin Microbiol.* 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', *J Infect*, 79: 444-53.

<p><b>6.2 Overzicht van prestatiegegevens van het vergelijkbare hulpmiddel, indien van toepassing</b></p>	<p>Niet van toepassing</p>
<p><b>6.3 Overzicht van prestatiegegevens van uitgevoerd onderzoek naar het hulpmiddel voorafgaand aan CE-markering</b></p>	<p>Zie hieronder voor een overzicht van de onderzoeken naar analytische en klinische prestaties:</p> <p>Grenswaarde van assay  De grenswaarde voor de QFT-Plus-assay werd bepaald met gegevens van 216 patiënten zonder vastgestelde risicofactoren voor TB-blootstelling, die waren gevaccineerd met BCG en waarvan werd aangenomen dat ze vrij waren van infectie; en 118 patiënten met infectie van <i>M. tuberculosis</i> zoals bevestigd door kweek. De gevoeligheids- en specificiteitsgegevens werden gecombineerd en geanalyseerd door de Receiver Operator Characteristic (ROC) curve te analyseren. Uit de gevoeligheids- en specificiteitsgegevens die zijn geanalyseerd aan de hand van de ROC-analyse bleek dat de optimale ELISA-grenswaarde 0,35 IE/ml bedroeg (zie afbeelding 1, tabel 1).</p> <div data-bbox="300 927 642 1182" data-label="Figure"> <p>The figure is a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. The vertical axis (y-axis) is labeled 'Gevoeligheid' (Sensitivity) and has tick marks at 0,00, 0,25, 0,50, 0,75, and 1,00. The horizontal axis (x-axis) is labeled '1 - Specificiteit' (1 - Specificity) and also has tick marks at 0,00, 0,25, 0,50, 0,75, and 1,00. The curve starts at the top-left corner (0,00 on the x-axis, 1,00 on the y-axis) and remains very close to the top edge of the plot, indicating that the test has a high sensitivity and high specificity. The curve is nearly indistinguishable from the top-left corner of the plot.</p> </div> <p><b>Afbeelding 1. ROC-curve voor de reacties van ESAT-6 en CFP-10</b></p>



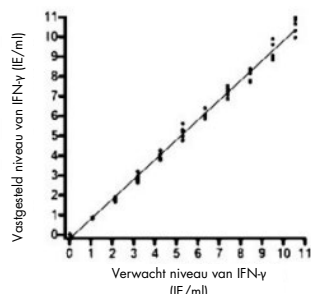
**Tabel 1 . Gevoeligheids- en specificiteitswaarden voor ELISA bij verschillende grenswaarden**

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

Grenswaarde IE/ml IFN- $\gamma$	Gevoeligheid- spercentage	95%-BI	Specificiteit- spercentage	95%-BI	Gevoeligheid + specificiteit
0,47	85,59	77,94% tot 91,38%	99,08	96,71% tot 99,89%	184,67
0,48	84,75	76,97% tot 90,70%	99,08	96,71% tot 99,89%	183,83
0,50	83,90	76,00% tot 90,02%	99,08	96,71% tot 99,89%	182,98

### Lineariteit

Er is aangetoond dat de QFT-Plus ELISA lineair is door 5 replicaten uit 11 plasmagroepen van bekende IFN- $\gamma$ -concentraties willekeurig over de ELISA-plaat te verdelen. De lineaire regressielijn heeft een helling van  $1,002 \pm 0,011$  en een correlatiecoëfficiënt van 0,99 (afbeelding 2).



**Afbeelding 2. Illustratie van regressieanalyse uit het lineariteitsonderzoek: Gemiddelde hoge pool =  $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Verwacht}$ .**

### Reproduceerbaarheid

Er vond een reproduceerbaarheidsonderzoek plaats in meerdere centra, om prestaties van QFT-Plus tussen verschillende onderzoekscentra met verschillende gebruikers te evalueren. Het betrof een prospectief onderzoek dat op drie externe testlocaties en één verzamellocatie werd uitgevoerd. In totaal namen 32 positieve en 34 negatieve (zoals bepaald door de QFT-test) patiënten deel. De deelnemers waren zorgverleners in de Verenigde Staten.

De deelnemers aan het onderzoek vertegenwoordigden groepen met gemengd risico op TB-blootstelling, wegens hun beroep of omdat het ging om in het buitenland geboren zorgverleners die afkomstig waren van een plaats met een TB-graad van meer dan 50/100.000. Er zijn drie bloedafnamebuisjes met lithiumheparine verkregen van elke onderzoeksdeelnemer op de verzamellocatie. De lithiumheparinebuisjes werden vervolgens overgebracht naar de drie testlocaties, waar ze werden verdeeld over twee sets van QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen en Nil) en vervolgens getest volgens de procedure van de QFT-Plus-assay. Op iedere locatie voerden ten minste twee gebruikers per onderzoeksdeelnemer twee onafhankelijke tests uit. Elke gebruiker was niet op de hoogte (geblindeerd) van de resultaten die door de andere gebruiker zijn verkregen en was onbekend met het QFT-testresultaat van de onderzoeksdeelnemer. Er zijn zes resultaten gegenereerd bij alle drie de testlocaties per elk van de 66 onderzoeksdeelnemers, met als resultaat een totaal van 396 datapunten. In tabel 2 wordt een overzicht van de samengevatte reproduceerbaarheidsresultaten weergegeven.

**Tabel 2. Overzicht onderzoeksresultaten reproduceerbaarheid: binnen overeengekomen onderzoekspercentage van kwalitatieve resultaten tussen gebruikers; N = 66 patiëntmonsters**

Locatie 1 – 2 gebruikers	Locatie 2 – 2 gebruikers	Locatie 3 – 3 gebruikers
64/66 = 96,97%	64/66 = 96,97%	59/66 = 89,39%
Overeenkomst van kwalitatieve resultaten van buisset 1 en buisset 2	Overeenkomst van kwalitatieve resultaten van buisset 1 en buisset 2	Overeenkomst van kwalitatieve resultaten van buisset 1 en buisset 2

Het percentage kwalitatieve overeenstemming over alle onderzoekslocaties bedraagt 94,7% (375/396). In deze berekening omvat het totale aantal overeenstemmende testresultaten (375) de gevallen waarin er een overeenstemming is van alle 6 de resultaten, overeenstemming 5 van 6 resultaten, overeenstemming 4 van 6 resultaten en overeenstemming 3 van 6 resultaten gecombineerd.

## Reproduceerbaarheid binnen een partij?

Er is een onderzoek uitgevoerd om de variabiliteit tussen partijen vast te stellen voor QFT-Plus Blood Collection Tubes in vergelijking met de QFT-buisjes. In totaal werden 30 personen (15 bevestigde TB-positieve en 15 bevestigde TB-negatieve, zoals bepaald door de QFT-test) personen getest. Drie afzonderlijke partijen met elk van de QFT-Plus TB1, TB2 en QFT TB Blood Collection Tubes zijn gebruikt voor dit onderzoek. Drie replicaten per donor per partij bloedafnamebuisjes zijn getest. Nil- en Mitogen-buisjes zijn getest met elk één replicaat. Er is bloed van elke patiënt verzameld in bloedafnamebuisjes met lithiumheparine. Vervolgens is 1 ml bloed overgedragen aan elk van de QFT-Plus en QFT Blood Collection Tubes en getest volgens de assayprocedure. Voor elke groep van positieve en negatieve monsters mag de totale variantie van de resultaten voor de QFT-Plus-buisjes niet significant groter zijn dan de totale variantie van de resultaten voor QFT-buisjes. Dit werd bepaald uit de p-waarde die het resultaat was van de HOV-test (homogeniteit van variantie) van Levene. Indien de p-waarde niet significant was ( $p > 0,05$ ) en/of de variatie van de QFT-Plus TB-buisjes was lager dan die van het QFT TB-buisje, dan was er variantie tussen de QFT-Plus- en QFT TB-buisjes.

Tabel 3. Vergelijking van varianties tussen QFT-Plus en QFT TB Blood Collection Tubes met behulp van de HOV-test van Levene

Monstertype	Verskil	Effect	Afhankelijk	P-waarde	Significant
Positief	TB2 vs QFT	Sub_Type	Residueel	0,0378	Ja
Positief	TB2 vs QFT	Sub_Type	Residueel	0,0540	Nee
Negatief	TB2 vs QFT	Sub_Type	Residueel	0,1025	Nee
Negatief	TB2 vs QFT	Sub_Type	Residueel	0,6344	Nee

De variatie tussen de QFT-Plus en QFT TB Blood Collection Tubes was niet significant, met uitzondering van het QFT-Plus TB2-buisje wanneer getest met positieve patiënten. Wanneer de schatting van de standaardafwijking werd geanalyseerd, was de variatie waargenomen in het QFT-Plus TB2-buisje kleiner (0,06089) dan in het QFT TB-buisje (0,07641), zoals getoond in tabel 4. Daarom was de variantie van de QFT-Plus TB1 en TB2 Blood Collection Tubes niet groter dan de QFT TB Blood Collection Tube.

**Tabel 4. Standaardafwijking voor Residueel en 95% betrouwbaarheidsinterval voor positieve patiënten**

Monstertype	Subtype	Schatting van de standaardafwijking	95% LCL	95% UCL
Positief	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positief	TBI	0,06275	0,05605	0,07127
Positief	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

#### Reproduceerbaarheid binnen een partij

Er vond een onderzoek plaats om de reproduceerbaarheid binnen een partij van de QFT-Plus Blood Collection Tubes te evalueren, door vergelijking van de IFN- $\gamma$ -concentratie van replicaten van QFT-Plus TB Blood Collection Tubes met bloed. Zes aliquots van één bloedmonster van dezelfde patiënten met een bevestigde TB-infectie werden verwerkt in 6 herhaalde bloedafnamebuisjes van eenzelfde partij elk van beide QFT-Plus-buisjes (TB1 en TB2). 13 patiënten werden getest. De %CV werd berekend voor elke donor en voor alle donoren samen om een gemiddelde %CV te genereren, zoals getoond in tabel 5.

**Tabel 5. De %CV voor gemiddelde, standaardafwijking, minimum, mediaan en maximum in elke QFT-Plus TB Blood Collection Tube bij TB-positieve patiënten**

QFT-Plus Tube	Monstergrootte	Gemiddelde (%CV)	Standaardafwijking	Minimum	Mediaan	Maximum
TBI	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

De resultaten toonden dat de gemiddelde %CV voor TB1 en TB2 ~13% was, hetgeen voldoet aan de acceptatiecriteria van < 30% en de herhaalbaarheid binnen een partij bewijst.

Blancolimiet (Limit of Blank, LoB)

De blankolimiet (Limit of Blank, LoB) is beoordeeld voor de QFT-Plus-assay. Twee replicaten van elk 14 afzonderlijke normale menselijke plasmamonsters (als de blanco's) zijn getest met 2 partijen van de QFT Plus ELISA door 3 gebruikers of 3 testdagen, één gebruiker per testdag voor een totaal van 84 replicaten van elke ELISA-kitpartij. De LoB-waarden (IE/ml) voor de 2 ELISA-kitpartijen zijn afzonderlijk berekend, zoals getoond in tabel 6.

**Tabel 6. LoB-waarden (IE/ml) voor de 2 QFT-Plus ELISA-kitpartijen**

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

De hogere LoB-waarde, 0,040 IE/ml, voor beide QFT-Plus ELISA-kitpartijen, is gerapporteerd als de definitieve LoB-waarde.

Detectielimiet (Limit of Detection, LoD)

De detectielimiet (Limit of Detection, LoD) is beoordeeld voor de QFT-Plus-assay. Er is een TB-negatieve menselijke plasmagroep gegenereerd door 14 afzonderlijke plasmamonsters te combineren. Elk van de 3 gebruikers bereidde een voorraad IFN- $\gamma$ -standaard ter referentie voor met 1,0 IE/ml verdund in buffer. Er zijn verdunningsreeksen van 8 concentraties gemaakt. Het onderzoek is uitgevoerd gedurende 3 dagen, door 3 afwisselende gebruikers met 2 QFT-Plus ELISA-kitpartijen. Op elke testdag zijn er 5 replicaten getest van elke concentratie binnen elke reeks van de seriële verdunningsreeksen, voor een totaal van 45 replicaten voor elke verdunding van IFN- $\gamma$ -concentratie voor elke QFT-Plus ELISA-kitpartij. De LoD-waarde voor elk van de geteste QFT-Plus ELISA-kitpartijen is afzonderlijk berekend zoals weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7. Geschatte LoD-waarden (IE/ml) voor de 2 QFT-Plus ELISA-kitpartijen**

QFT-Plus ELISA-kit	Waarschijnlijkheid	Geschatte concentratie (IE/ml)	Onderste 95%-betrouwbaarheidslimiet voor schatting	Bovenste 95%-betrouwbaarheidslimiet voor schatting
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit 2	0,95	0,065	0,060	0,073

### Interfererende stoffen

Er is een onderzoek uitgevoerd om de effecten van mogelijke interfererende stoffen op de prestaties van de QFT-Plus ELISA-detectie van IFN- $\gamma$  vast te stellen. De interfererende stoffen gebruikt voor deze test zijn: triglyceriden (totaal), hemoglobine, eiwit (totaal serum), bilirubine (geconjugeerd), bilirubine (onconjugeerd), Abacavirsulfaat, Cyclosporine en Prednisolon. De interfererende stoffen met bekende concentraties IFN- $\gamma$  zijn geprepareerd met behulp van verschillende concentraties interfererende stof. De waarde van de basisgroep IFN- $\gamma$  is vooraf voorbereid met een vooraf vastgestelde hoeveelheid IFN- $\gamma$  (ongeveer 0,21, 0,45 en 1,4 IE/ml). De groep is vervolgens gebruikt om de groepen met interfererende stoffen voor te bereiden. De geteste concentraties interfererende stoffen waren 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl en 20 mg/dl. De doelconcentraties interfererende stoffen zijn gebaseerd op referentie-intervallen, pathologische waarden, therapeutische bereiken en giftigheidsbereiken of zoals aanbevolen door leveranciers of algemene klinische waarden. Zes replicaten zijn getest voor elke monsterconcentratiewaarde interfererende stoffen. Voor elke monsterconcentratie is een t-toets met twee monsters uitgevoerd, waarbij het verschil in gemiddelde log<sub>10</sub> (IE/ml) van de primaire waarde interfererende stof is vergeleken met de controle (m.a.w. waarde zonder interfererende stof) zoals weergegeven in tabel 8 en tabel 9. Het geschatte verschil in gemiddelde respons, samen met de overeenstemmende tweedelige 95%-betrouwbaarheidslimieten en p-waarde werden ook vermeld.

**Tabel 8. Log10 IE/ml: Tabel met overzicht t-test voor verschillen in gemiddelden tussen controle en primaire waarde interfererende stof voor elke interfererende stof en concentratiewaarde IFN- $\gamma$ .**

Interfererende stof	Waarde interfererende stof	Monsterconcentratie (IE/ml)	Varianties	Gemiddeld verschil	Ondergrens 95%-BI	Bovengrens 95%-BI	P-waarde	Geslaagd
Triglyceriden	Hoog	1,4	Gelijk	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ja
		0,45	Gelijk	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ja
		0,21	Gelijk	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ja
Hemoglobine	Hoog	1,4	Gelijk	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ja
		0,45	Gelijk	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ja
		0,21	Gelijk	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ja
Eiwit	Hoog	1,4	Gelijk	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ja
		0,45	Gelijk	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ja
		0,21	Gelijk	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ja
Bilirubine geconjugeerd	Hoog	1,4	Gelijk	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ja
		0,45	Gelijk	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ja
		0,21	Gelijk	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ja
Bilirubine ongeconjugeerd	Hoog	1,4	Gelijk	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ja
		0,45	Gelijk	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ja
		0,21	Gelijk	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ja
Abacavir	Hoog	1,4	Gelijk	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ja
		0,45	Gelijk	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ja
		0,21	Gelijk	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ja
Cyclosporine	Hoog	1,4	Gelijk	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ja
		0,45	Gelijk	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ja
		0,21	Gelijk	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ja
Prednisolon	Hoog	1,4	Gelijk	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ja
		0,45	Gelijk	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ja
		0,21	Gelijk	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ja



**Tabel 9. Log10 IE/ml: Tabel met overzicht t-test voor verschillen in gemiddelden tussen controle en hoge waarde interfererende stof voor elke interfererende stof en concentratiewaarde IFN- $\gamma$**

Interfererende stof	Waarde interfererende stof	Monsterconcentratie (IE/ml)	Varianties	Gemiddeld verschil	Ondergrens 95%-BI	Bovengrens 95%-BI	P-waarde	Geslaagd
Triglyceriden	Hoog	1,4	Gelijk	0,053	-0,004	0,1 10	0,063	Ja
		0,45	Gelijk	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Ja
		0,21	Gelijk	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ja
Hemoglobine	Hoog	1,4	Gelijk	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ja
		0,45	Gelijk	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ja
		0,21	Gelijk	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ja
Eiwit	Hoog	1,4	Gelijk	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ja
		0,45	Gelijk	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ja
		0,21	Gelijk	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ja
Bilirubine geconjugeerd	Hoog	1,4	Gelijk	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ja
		0,45	Gelijk	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ja
		0,21	Gelijk	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ja
Bilirubine ongeconjugeerd	Hoog	1,4	Gelijk	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ja
		0,45	Gelijk	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ja
		0,21	Gelijk	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ja
Abacavir	Hoog	1,4	Gelijk	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ja
		0,45	Gelijk	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ja
		0,21	Gelijk	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ja
Cyclosporine	Hoog	1,4	Gelijk	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ja
		0,45	Gelijk	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ja
		0,21	Gelijk	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ja
Prednisolon	Hoog	1,4	Gelijk	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ja
		0,45	Gelijk	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ja
		0,21	Gelijk	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ja

De resultaten toonden geen significante verschillen tussen de primaire interferentiewaarde en de controle (waarde zonder interfererende stof) en voor de hoge waarde interfererende stof, behalve voor de concentratiewaarde Triglyceride 0,45 IE/ml. Van het gemiddelde verschil is vastgesteld dat het tussen het bereik van de standaardafwijking van  $\pm 2$  ligt. Dit demonstreert dat het verschil binnen de verwachte variabiliteit van de assay ligt en dat Triglyceride geen storende werking heeft gehad op de QFT-Plus ELISA.

## Klinische prestaties

### Klinische specificiteit

Er vond een onderzoek in meerdere centra plaats, waarbij de klinische specificiteit van QFT-Plus werd geëvalueerd bij 733 deelnemers waarvan beschouwd werd dat ze een laag risico op M. tuberculosis hadden, ofwel geen risicofactoren voor blootstelling aan infectie of ziekte. Risicofactoren voor blootstelling aan TB zijn vastgesteld met behulp van een standaardenquête die tijdens de test werd gehouden. Het onderzoek werd uitgevoerd op 4 onafhankelijke locaties, waarvan 1 in de Verenigde Staten, 2 in Japan en 1 in Australië. QFT-Plus werd vergeleken met QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Een overzicht van de prestatiegegevens voor klinische specificiteit, gestratificeerd op onderzoekscentrum en regio, vindt u in afbeelding 3.

De resultaten voor de prestaties zijn gebaseerd op het totale aantal geldige tests. Er waren geen onbepaalde resultaten.

Locatie	Positief			Negatief		Onbepaald		Specificiteit (95% CI)	
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Verenigde Staten									
(#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)
Totaal Japan	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85–99,52)	97,83% (315/322) (95,6–98,9)
Australië									
(#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)

**Afbeelding 3. Specificiteit van QFT-Plus**

De specificiteit van QFT-Plus was 98,11% in de VS, 97,83% in Japan en 95,48% in Australië. De totale specificiteit van QFT-Plus was 97,27% (713/733). De specificiteit van QFT was 99,06% in de VS, 98,76% in Japan en 95,98% in Australië. De totale specificiteit van QFT-Plus was 98,09% (719/733).

Een uitsplitsing van de resultaten volgens type TB-antigeenbuisje en combinaties daarvan wordt getoond in afbeelding 4 als voorbeeld van verwachte resultaten bij een populatie met laag risico.

Interpretatie op basis van TB-antigeen-Nil			QFT-Plus (positief volgens TBI en/of TB2)*	Concordant positief TBI en TB2 (alternatieve analyse)†
IE/ml in	TBI	TB2		
Positief	10	18	20	8
Negatief	723	715	713	725
Onbepaald	0	0	0	0
Specificiteit (95% CI)	-	-	97,3% (713/733) (95,8–98,2)	-
Negatief percentage (95%-BI)	98,6% (723/733) (97,5–99,3)	97,5% (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9% (725/733) (97,9–99,5)

\* Interpretatie op basis van een waarde voor TB-antigeen – Nil  $\geq 0,35$  IE/ml in beide (TBI en TB2) of één TB-buisje om te voldoen aan de interpretatiecriteria voor QFT-Plus (TBI of TB2) om als positief beoordeeld te worden.

† Alternatieve analyse enkel verstrekt ter informatie.

#### Afbeelding 4. Specificiteit van QFT-Plus voor elk TB-antigeenbuisje.

Bij patiënten met een laag risico op TB-infectie leverden in totaal 20 of 733 een positief resultaat op. Daarvan leverden slechts 8 personen een waarde van  $>0,35$  IE/ml in zowel TB1- als TB2-buisjes op.

Een vergelijking van de QFT- versus QFT-Plus-assays werd uitgevoerd in het onderzoekscohort met laag risico; dit leverde een totale concordantie van 97,5% (715/733) en een percentage negatieve overeenstemming van 98,3% (707/719) op.

## Klinische gevoeligheid

Hoewel er nog geen definitieve standaardtest voor LTBI bestaat, vormt de microbiologische cultuur van *M. tuberculosis* een vervangingsmiddel omdat infectie met TB een noodzakelijke voorwaarde is voor de ziekte.

Er vond een onderzoek in meerdere centra plaats, waarbij de klinische gevoeligheid van QFT-Plus werd geëvalueerd bij 434 deelnemers met tekenen en symptomen van actieve *M. tuberculosis*-ziekte zoals bevestigd door kweek en/of PCR, en die geen TB-behandeling ondergingen of met  $\leq 14$  dagen behandeling vóór bloedafname. Het onderzoek werd uitgevoerd op 7 onafhankelijke locaties, waarvan 3 in de Verenigde Staten, 3 in Japan en 1 in Australië. QFT-Plus werd vergeleken met GIT.

Een overzicht van de prestatiegegevens voor klinische gevoeligheid, gestratificeerd op onderzoekscentrum en land vindt u in afbeelding 5. De resultaten voor de prestaties zijn gebaseerd op het totale aantal geldige tests. De frequentie van onbepaalde resultaten voor GIT en QFT-Plus was respectievelijk 2,3% (10/434) en 2,5% (11/434).

Locatie	N	Positief		Negatief		Onbepaald		Gevoeligheid (n/N) (95% BI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Verenigde Staten									
(#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)
Totaal Verenig de Staten	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)								92,98%	91,28%
JPN-1	177	159	157	12	15	6	5	(159/171)	(157/172)
								(88,14–95,94)	(86,11–94,64)
Totaal	352	328	322	15	19	9	11	95,63%	94,43%
Japan								(328/343)	(322/341)
								(92,91–97,33)	(91,5–96,4)
Australië									
(#7)								96,43%	100,0%
AU-2	29	27	29	1	0	1	0	(27/28)	(29/29)
								(82,29–99,37)	(88,30–100,0)

**Afbeelding 5. Overzicht van prestaties onderzoek naar klinische gevoeligheid, gestratificeerd op centrum, land en totaal**

De analyse in tabel 5 houdt geen rekening met onbepaalde resultaten.

De gevoeligheid van QFT-Plus was 88,7% in de VS, 94,43% in Japan en 100,0% in Australië. De totale gevoeligheid van QFT-Plus was 94,09% (398/423). De gevoeligheid van QFT was 88,7% in de VS, 95,63% in Japan en 96,43% in Australië. De totale gevoeligheid van QFT was 94,81% (402/424).

Een uitsplitsing van de resultaten volgens type TB-antigeenbuisje en combinaties daarvan wordt getoond in afbeelding 6 als voorbeeld van verwachte resultaten bij een populatie met een bevestigde TB-infectie.

Interpretatie op basis van TB-antigeen-Nil IE/ml in	TBI	TB2	QFT-Plus (positief volgens TBI en/of TB2)
Positief	388	397	398
Negatief	32	26	25
Onbepaald	14	11	11
Gevoeligheid (95%-BI)	-	-	94% (398/423) (91,4–96,0)
Positief percentage* (95%-BI)	92,4% (388/420) (89,4–94,6)	93,9% (397/423) (91,1–95,8)	-

\* Onbepaalde waarden niet meegerekend.

**Afbeelding 6. Resultaten QFT-Plus-gevoeligheidsonderzoek per TB-antigeenbuisje.**

Een vergelijking van GIT en QFT-Plus in het cohort met door kweek bevestigde actieve TB (cohorten van gevoeligheidsonderzoek); dit leverde een totale concordantie van 95,9% en een percentage positieve overeenstemming van 97,3% (391/402) op.

Prestaties bij patiënten met vastgestelde risicofactoren voor MTB-infectie (personen met gemengd risico).

Een cohort van 601 personen met gemengde risicofactoren voor TB-infectie (bijv. hiv-positiviteit, geschiedenis van behandeling voor actieve of latente TB, blootstelling aan een geval van actieve TB, HCW-status, etc.) werd geëvalueerd met zowel de QFT-GIT (=QFT) en QFT-Plus-tests. Risicofactoren werden geïdentificeerd met behulp van een gestandaardiseerd onderzoek en individuen vertoonden geen symptomen geassocieerd met actieve TB ten tijde van de reclutering. De demografische gegevens en risicofactoren worden samengevat in afbeelding 7.

Totaal patiënten (601)		Nummer	Percentage
Geslacht	Mannen	539	89,7%
	Vrouwen	62	10,3%
Leeftijd (jaren)	Range (Bereik)	18–70	-
	Gemiddeld	46,7	-
Gevaccineerd met BCG	Ja	15	2,5%
	Nee	586	97,5%
Hiv-positief of positief getest voor HTLV-virussen	Ja	12	2,0%
	Nee	589	98%
Eerdere diagnose van actieve TB	Ja	11	1,8%
	Nee	590	98,2%
Had een positieve tuberculine-huidtest (TST)/mantoux-test voor TB	Ja	47	7,8%
	Nee	554	92,2%
Ooit behandeld voor actieve of latente TB	Ja	35	5,8%
	Nee	566	94,2%
Woonde, werkte of deed vrijwilligerswerk (>1 maand) in een gevangenis	Ja	373	62,1%
	Nee	228	37,9%
Woonde, werkte of deed vrijwilligerswerk (>1 maand) in een daklozenopvang	Ja	525	87,4%
	Nee	76	12,6%
Medisch personeel	Ja	8	1,3%
	Nee	593	98,7%
Nauw contact met iemand met vermoeden of bevestiging van actieve TB	Ja	9	1,5%
	Nee	592	98,5%

**Afbeelding 7. Demografische gegevens en factoren gerelateerd aan het risico op TB-infectie in een gemengd cohort.**

In deze populatie genereerden 68/601 (11,3%) personen een positief QFT-Plus-resultaat. Van de 68 QFT-Plus-positieve personen waren in totaal 62 personen positief voor zowel TB1- als TB2-buisjes, 2 waren alleen positief voor TB1 en 4 waren alleen positief voor TB2. Er werden geen onbepaalde resultaten (0/601) waargenomen.

QFT		Positief (+)	Negatief (-)	Totaal
	Positief (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Negatief (-)	1*	532	533
	Totaal	64	537	601

\*Alle 6 afwijkende monsters hadden niveaus van IFN- $\gamma$  van de TB-antigeenbuisjes die dicht bij de grenswaarde van de assay lagen.

#### **Afbeelding 8. Prestatie-overzicht: QFT-Plus versus QFT bij deelnemers met bekende risicofactoren voor LTBI.**

Het percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming tussen QFT en QFT-Plus waren als volgt:

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

Afbeelding 8 hieronder toont de prestaties van QFT-Plus vergeleken met QFT bij deelnemers aan het onderzoek die zijn gevaccineerd met BCG.

QFT		Positief (+)	Negatief (-)	Totaal
	Positief (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negatief (-)	3	268	271
	Totaal	69	273	342*

\*Twee deelnemers aan het gevoeligheidsonderzoek werden uitgesloten van de analyse wegens onbepaalde resultaten.

#### **Afbeelding 9. Prestaties van QFT-Plus vergeleken met QFT bij deelnemers aan het onderzoek die zijn gevaccineerd met BCG (gecombineerde gegevens van deelnemers aan het gevoeligheids-, specificiteits- en LTBI-onderzoek)**

De resulterende PPA en NPA zijn als volgt:

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

	<p>Klinische prestaties werden gedemonstreerd op basis van een systematische literatuurbeoordeling en klinische prestatieonderzoeken met klinische prestatie-indicatoren zoals gevoeligheid, specificiteit, percentage positieve overeenstemming (PPA), percentage negatieve overeenstemming (NPA) en overeenstemming met andere IGRA's, evenals (gepubliceerde) ervaringen opgedaan door het uitvoeren van routinematige diagnostische tests. Uit de beoordeling van deze parameters bleek dat de klinische prestaties van de QFT-Plus-test afdoende is voor het beoogde gebruik.</p>
<p><b>6.4 Overzicht van prestatiegegevens van andere bronnen, indien van toepassing</b></p>	<p>Niet van toepassing</p>
<p><b>6.5 Een algemeen overzicht van de prestaties en veiligheid</b></p>	<p>Met betrekking tot de veiligheid ondersteunt de algemene batenrisicobeoordeling op basis van systematische literatuur- en databasebeoordelingen, activiteiten op het gebied van risicobeoordeling (medische risicobeoordeling, productie en gebruikersrisicobeoordelingen), alertheid van QIAGEN en ervaringen opgedaan door het uitvoeren van diagnostische tests een gunstige risico-batenverhouding voor de QFT-Plus-test en is adequaat met betrekking tot de hedendaagse technieken.</p>
<p><b>6.6 Voortdurende of geplande follow-up van de prestaties na het op de markt brengen</b></p>	<p>Op basis van de hoeveelheid en validiteit van beschikbare analytische en klinische gegevens, zijn er momenteel geen openstaande vragen voor QFT-Plus. Uit verzameld bewijs is gebleken dat de QFT-Plus-test aan de prestatie-evaluatievereisten voldoet; de assay wordt beschouwd als veilig en effectief voor het beoogde gebruik en er blijven geen acceptabele restrisico's over, en dus werd er geconcludeerd dat er momenteel geen PMPF-activiteiten vereist zijn voor dit hulpmiddel.</p> <p>QIAGEN heeft monitoringsprogramma's geïmplementeerd die regelmatig de klinische prestaties en veiligheid van het product monitoren en onderhoudt deze. Dit bestaat onder andere uit proactieve verzameling en evaluatie van wetenschappelijke,</p>



	<p>veiligheids- en prestatiegegevens en het opnieuw beoordelen van de risico-batenverhouding. Gegevens van nadat het in de handel is gebracht, worden via verschillende bronnen verzameld, zoals klinische ervaringen met het hulpmiddel tijdens routinematig gebruik, feedback van gebruikers/distributeurs/importeurs, trending, screening van relevante gepubliceerde technische en wetenschappelijke literatuur of gegevens op kwaliteit. Verder worden er veiligheidsrapporten en rapporten over negatieve gebeurtenissen geëvalueerd.</p>
<p><b>7. Metrologische traceerbaarheid van toegewezen waarden</b></p>	
<p><b>7.1 Toelichting op de meeteenheid, indien van toepassing</b></p>	<p>De door de fabrikant verstrekte informatie en instructies zijn eenvoudig te begrijpen en toe te passen voor de gebruiker, om het door het hulpmiddel gegeven resultaat eenvoudig te interpreteren en misleidende informatie te voorkomen.</p> <p>QFT-Plus Analysis Software kan worden gebruikt voor het analyseren van de onbewerkte gegevens en het berekenen van de resultaten. Deze is verkrijgbaar op <a href="http://www.QuantiFERON.com">www.QuantiFERON.com</a>. Zorg ervoor dat de meest recente versie van de QFT-Plus Analysis Software wordt gebruikt.</p> <p>De software voert een kwaliteitscontrole voor de assay uit, genereert een standaardcurve en geeft voor elke patiënt een testresultaat.</p> <p>De software rapporteert alle concentraties groter dan 10 IE/ml als '&gt;10', aangezien dergelijke waarden buiten het gevalideerde lineaire bereik van de ELISA vallen.</p> <p>In plaats van met de QFT-Plus Analysis Software kunnen de resultaten ook worden bepaald met de volgende methode.</p> <p><u>De standaardcurve en monsterwaarden genereren</u></p> <p>Als QFT-Plus Analysis Software niet wordt gebruikt</p> <p>Bepaling van de standaardcurve en bepaling van de IE/ml-waarden van monsters vereist een spreadsheetprogramma, zoals Microsoft® Excel® wanneer de QFT-Plus Analysis Software niet wordt gebruikt.</p>

Een spreadsheetprogramma gebruiken:

1. Bepaal de gemiddelde OD-waarden van de kitstandaardreplicaten op elke plaat.
2. Construeer een  $\log(e)$ - $\log(e)$  standaardcurve door de  $\log(e)$  van de gemiddelde OD (y-as) af te zetten tegen de  $\log(e)$  van de IFN- $\gamma$ -concentratie van de standaarden in IE/ml (x-as), waarbij de nulstandaard niet bij deze berekeningen moet worden betrokken. Bereken de ideale lijn voor de standaardcurve met behulp van regressieanalyse.
3. Gebruik de standaardcurve om de IFN- $\gamma$ -concentratie (IE/ml) vast te stellen voor elk testplasmamonster met behulp van de OD-waarde van elk monster.
4. Deze berekeningen kunnen worden uitgevoerd met softwarepakketten die bij microtiterplaatlezers worden geleverd en een standaardspreadsheet of statistische software (zoals Microsoft Excel). Het wordt aanbevolen deze pakketten te gebruiken voor het berekenen van de regressieanalyse, de variatiecoëfficiënt (Coefficient of Variation, %CV) van de standaarden en de correlatiecoëfficiënt (r) van de standaardcurve.

IFN- $\gamma$ -waarden (in IE/ml) voor de TB1-, TB2- en Mitogen-buisjes zijn gecorrigeerd voor achtergrond door de IE/ml-waarde verkregen uit de respectieve Nil-controle af te trekken. Deze gecorrigeerde waarden zijn gebruikt voor de interpretatie van de testresultaten.

#### Kwaliteitscontrole van de test

De nauwkeurigheid van de testresultaten hangt af van het genereren van een accurate standaardcurve. Resultaten die van de standaarden worden afgeleid, dienen dus nader te worden bekeken voordat de resultaten van de testmonsters kunnen worden geïnterpreteerd.

De ELISA is geldig als aan het volgende is voldaan:

- De gemiddelde OD-waarde voor standaard 1 moet  $\geq 0,600$  zijn.
- De %CV voor de waarden van de replicaten van standaard 1 en standaard 2 dienen  $\leq 15\%$  te zijn.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De OD-waarden van de replicaten van standaard 3 en standaard 4 mogen niet meer dan 0,040 eenheden optische dichtheid van het gemiddelde afwijken.</li> <li>• De correlatiecoëfficiënt (r) van de gemiddelde absorptiewaarden van de standaarden dient <math>\geq 0,98</math> te zijn.</li> <li>• Als niet aan bovenstaande criteria wordt voldaan, is de run ongeldig en moet deze worden herhaald.</li> <li>• De gemiddelde OD-waarde van de nulstandaard (groene verdunningsoplossing) dient <math>\leq 0,150</math> te zijn. Als de gemiddelde OD-waarde <math>&gt; 0,150</math> is, dient de plaatspoelprocedure te worden gecontroleerd.</li> </ul> <p>De QFT-Plus Analysis Software berekent deze parameters voor kwaliteitscontrole en rapporteert deze.</p>
<b>7.2 Identificatie van toegepaste referentiematerialen en/of referentiemeetprocedures van een hogere orde gebruikt door de fabrikant om het hulpmiddel te kalibreren</b>	<p>De QFT-Plus ELISA maakt gebruik van recombinante menselijke IFN-<math>\gamma</math>-standaard, waarvan een assay is uitgevoerd tegen een IFN-<math>\gamma</math>-referentiebereiding (NIH-ref: Gxg01-902-535).</p>
<b>8. Aanbevolen profiel en training voor gebruikers</b>	
<b>8.1 Aanbevolen profiel en training voor gebruikers</b>	<p>Deze kit is bestemd voor professioneel gebruik.</p> <p>Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door personeel dat speciaal is opgeleid en getraind in de juiste laboratoriumtechnieken en bekend is met deze technologie.</p> <p>Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door personeel dat speciaal is opgeleid en getraind in de juiste laboratoriumtechnieken en getraind is om deze assay uit te voeren.</p>

# Revisiegeschiedenis

SSP-revisienummer	Uitgiftedatum	Beschrijving van de wijziging	Revisiegevalideerd door de aangemelde instantie
01	Februari 2023	Document genereren	<input checked="" type="checkbox"/> JA Validatietaal: Nederlands  <input type="checkbox"/> Nee (alleen van toepassing op klasse C (IVDR, artikel 48 (7)) waarvoor de SSP nog niet is gevalideerd door de NB)
02	Februari 2024	Overdracht naar een nieuwe sjabloon in overeenstemming met MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Validatietaal: Nederlands  <input type="checkbox"/> Nee (alleen van toepassing op klasse C (IVDR, artikel 48 (7)) waarvoor de SSP nog niet is gevalideerd door de NB)