



Fevereiro de 2024

Resumo de segurança e desempenho do QuantiFERON® -TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Versão 1

IVD

Para utilização em diagnóstico in vitro

Para utilizar com os tubos de colheita QuantiFERON® -TB Gold Plus Blood Collection Tubes

CE0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemanha

R2 **MAT**

Resumo de segurança e desempenho

Este Resumo de segurança e desempenho (RSD) destina-se a proporcionar ao público acesso a um resumo atualizado dos principais aspetos de segurança e desempenho do dispositivo.

O RSD não se destina a substituir as Instruções de utilização como documento principal para garantir a utilização segura do dispositivo, nem a fornecer sugestões de diagnóstico ou terapêuticas aos utilizadores previstos.

As informações que se seguem destinam-se a utilizadores profissionais.

Revisão do documento: Rev.02

Data de emissão: Fevereiro de 2024, Rev.02

Número de referência do fabricante para o RSD: n/d

1. Informações gerais e identificação do dispositivo	
1.1 Designações comerciais do dispositivo	<p>Quarta geração da tecnologia QuantiFERON-TB</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus)</p> <p>622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA</p> <p>622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes</p> <p>622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25ct)</p> <p>622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>622222 QFT-Plus Single Patient Pack (embalagem de 10)</p> <p>623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25ct)</p> <p>623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (embalagem de 10)</p>
1.2 Nome e endereço do fabricante	<p>QIAGEN GmbH</p> <p>QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemanha</p>
1.3 Número único de registo (Single Registration Number, SRN) do fabricante	DE-MF-000004949
1.4 UDI-DI básico	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
1.5 Texto/descrição da nomenclatura europeia dos dispositivos médicos (EMDN)	<p>Código EMDN (nível 5): W01050107, GÉNERO MICOBACTÉRIAS + ESPÉCIES (QFT ELISA)</p> <p>Código EMDN (nível 5): W05010101, DISPOSITIVOS DE COLHEITA DE SANGUE VENOSO OU ARTERIAL (Tubos QFT)</p>
1.6 Classe de risco do dispositivo	Classe C
1.7 Indicação se se trata de um dispositivo para	O dispositivo QuantiFERON®-TB Gold Plus não foi concebido para testes junto de pacientes, nem como teste de diagnóstico complementar.

testes junto de pacientes e/ou um diagnóstico complementar	
1.8 Ano de emissão do primeiro certificado ao abrigo do Regulamento (UE) 2017/746 relativo ao dispositivo	O QuantiFERON-TB Gold Plus foi certificado ao abrigo do Regulamento UE 2017/746 em 2023.
1.9 Representante autorizado, se aplicável; nome e SRN	Não aplicável
1.10 Organismo notificado e número único de identificação (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Alemanha TÜV: 0197
2. Utilização prevista do dispositivo	
2.1 Finalidade prevista	<p>O ensaio QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) é um teste de diagnóstico <i>in vitro</i> que utiliza um cocktail de péptidos, que simula as proteínas ESAT-6 e CFP-10 para estimular células em sangue total heparinizado. A deteção do interferão gama (IFN-γ) através de um ensaio de imunoabsorção enzimática (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) é utilizada para identificar respostas <i>in vitro</i> aos antígenos péptidos associados a infeção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>O QFT-Plus é um teste indireto para infeção por <i>M. tuberculosis</i> (incluindo a doença) e destina-se a utilização conjunta com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.</p>

<p>2.2 Indicações e populações alvo</p>	<p>O rastreio de infeção por tuberculose latente (LTBI) é desejável sempre que possível, para se identificar pessoas com risco elevado de desenvolverem TB ativa e assim se poder considerar o tratamento preventivo da TB. Segundo as recomendações da OMS: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/978924001503-eng.pdf), o rastreio da LTBI é obrigatório para grupos de alto risco, incluindo, entre outros, contactos entre coabitantes com mais de 5 anos, pacientes com silicose, a fazer tratamento de hemodiálise, tratamento com agentes antagonistas de TNF, em preparação para transplante, bem como outros grupos de risco previstos nas orientações nacionais.</p>
<p>2.3 Limitações e/ou contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados dos testes QFT-Plus devem ser utilizados em conjunto com o historial epidemiológico, o estado clínico atual e outras avaliações de diagnóstico de cada um dos indivíduos. • Os indivíduos com valores de Nil superiores a 8 UI/ml são classificados como "Indeterminado", uma vez que uma resposta 25% mais elevada aos antígenos de TB pode ficar fora do intervalo de medição do ensaio. • O valor preditivo de um resultado positivo do QFT-Plus no diagnóstico de infeção por <i>M. tuberculosis</i> depende da probabilidade da infeção, que é avaliada por indicadores históricos, epidemiológicos, de diagnóstico e outras descobertas. • Um diagnóstico de LTBI requer a exclusão da doença de tuberculose através de avaliação médica, incluindo uma avaliação do estado clínico atual e testes de diagnóstico da doença conforme o indicado. • Um resultado negativo deve ser considerado com os dados médicos relevantes e o historial clínico do indivíduo para a probabilidade de infeção por <i>M. tuberculosis</i> e potencial risco de progredir para a doença de tuberculose, particularmente para indivíduos com função imunitária comprometida. • Podem ocorrer resultados não fiáveis ou indeterminados devido a desvios do procedimento descrito na bula o transporte/manuseamento incorreto de amostras de sangue. o níveis elevados de IFN-γ em circulação ou presença de anticorpos heterófilos.

	o ultrapassagem dos tempos de sangue validados desde a colheita de sangue até à incubação.
3. Descrição do dispositivo	
3.1 Descrição do dispositivo, incluindo as condições de utilização do dispositivo	<p>O ensaio QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) é um teste de diagnóstico <i>in vitro</i> que utiliza um cocktail de péptidos, que simula as proteínas ESAT-6 e CFP-10 para estimular células em sangue total heparinizado. A deteção do Interferão-γ (IFN-γ) através de um ensaio de imunoabsorção enzimática (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) é utilizada para identificar respostas <i>in vitro</i> aos antígenos péptidos associados a infeção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>O QFT-Plus é um teste indireto para infeção por <i>M. tuberculosis</i> (incluindo a doença) e destina-se a utilização conjunta com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.</p> <p>Este kit destina-se a utilização profissional.</p> <p>O ensaio QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) destina-se a ser utilizado por pessoal com a devida formação num ambiente de laboratório ou por um flebotomista qualificado.</p> <p>O teste QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) é a quarta geração na tecnologia de testes QuantiFERON-TB que avaliam a resposta mediada por células através de uma medição quantitativa de IFN-γ numa amostra de sangue total. O QFT-Plus é um teste qualitativo que mede as respostas imunitárias mediadas por células (CMI) a antígenos péptidos que simulam proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6 e CFP-10, estão ausentes de todas as estirpes de BCG e da maioria das micobactérias não tuberculosas à exceção de <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> e <i>M. marinum</i>. Normalmente, os indivíduos infetados com organismos do complexo <i>M. tuberculosis</i> possuem linfócitos no sangue que reconhecem estes e outros antígenos micobacterianos. Este processo de reconhecimento envolve a produção e secreção da citocina IFN-γ. A deteção e subsequente quantificação de IFN-γ constitui a base deste teste.</p> <p>Os QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes destinam-se à colheita, armazenamento, incubação, estimulação e transporte de sangue humano.</p>

	<p>O QFT-Plus é um ensaio qualitativo que utiliza tubos de colheita de sangue especializados com antigénios péptidos que simulam proteínas de <i>M. tuberculosis</i>, que são utilizados para colheita de sangue total. A incubação do sangue ocorre nos tubos durante 16 a 24 horas, após as quais o plasma é colhido e testado para a presença de IFN-γ produzido em resposta aos antigénios péptidos.</p> <p>O sangue total é colhido para cada um dos QFT-Plus Blood Collection Tubes, que incluem um tubo Nil, um tubo TB1, um tubo TB2 e um tubo Mitogen. Em alternativa, o sangue pode ser colhido num único tubo de colheita de sangue que contenha heparina de lítio ou heparina de sódio como anticoagulante e, em seguida, transferido para QFT-Plus Blood Collection Tubes.</p> <p>O software é opcional para utilização com o dispositivo.</p> <p>O software executa uma avaliação de controlo de qualidade do ensaio, gera uma curva-padrão e fornece um resultado de teste para cada indivíduo. O software indica todas as concentrações superiores a 10 UI/ml como ">10", uma vez que esses valores ultrapassam o intervalo linear validado do ELISA.</p>
<p>3.2 No caso de o dispositivo ser um kit, descrição dos componentes (incluindo o estatuto regulamentar dos componentes, por exemplo, DIV, dispositivos médicos e eventuais UDI-DI básicos)</p>	<p>O QFT-Plus ELISA é vendido num kit de 2 placas com componentes e num pacote de laboratório de referência que contém 20 placas e componentes.</p> <p>Os QFT-Plus BCT são vendidos em embalagens de 200 tubos (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 e 50 Mitogen), 100 tubos (25 de cada tipo de tubo) ou em embalagens individuais para paciente (10 embalagens individuais contendo cada uma 1 tubo Nil, 1 tubo TB1, 1 tubo TB2 e 1 tubo Mitogen). Estão também disponíveis tubos de colheita de sangue de altitude elevada QFT-Plus nas configurações acima indicadas.</p> <p>Descrição dos componentes do dispositivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiras da microplaca (12 x 8 poços) • Padrão de IFN-γ, liofilizado • Diluente verde • Conjugado 100x concentrado, liofilizado • Tampão de lavagem, 20x concentrado • Solução de substrato de enzimas • Solução de paragem de enzimas

<p>3.3 Referência às gerações ou versões anteriores, se existirem, e descrição das diferenças</p>	<p>O QuantiFERON® TB Gold In Tube (QFT) é o ensaio de 3.ª geração e consiste num ensaio de três tubos que contém péptidos destinados a estimular apenas células T CD4 específicas de MTB.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil - Controlo negativo 2. Antígeno da TB - Deteta principalmente as respostas das células T CD4 específicas de MTB 3. Mitogen - Controlo positivo <p>O ensaio QFT Plus utiliza uma combinação patenteada de péptidos concebidos para contraindicações e atividade. O QFT Plus é um ensaio de quatro tubos que contém dois tubos TB para deteção da resposta mediada por células específicas de MTB:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil - Controlo negativo 2. TB1 - Deteta principalmente a resposta das células T CD4 específicas de MTB 3. TB2 - Otimizado para a deteção das respostas das células T CD4 e CD8 específicas de MTB 4. Mitogen - Controlo positivo
<p>3.4 Descrição dos acessórios destinados a ser utilizados em conjunto com o dispositivo</p>	<p>Não aplicável - QFT-Plus é um ensaio autónomo.</p>
<p>3.5 Descrição de outros dispositivos e produtos destinados a ser utilizados em conjunto com o dispositivo</p>	<p>Não aplicável - QFT-Plus é um ensaio autónomo.</p>
<p>4. Referência to eventuais normas harmonizadas e especificações comuns aplicadas</p>	
<p>4 normas harmonizadas e especificações comuns (Common Specifications, CS) aplicadas</p>	<p>Foram observadas as normas harmonizadas relevantes para apoiar a avaliação do desempenho, conforme aplicável, do QFT-Plus.</p> <p>Normas harmonizadas (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Avaliação do desempenho dos dispositivos médicos de diagnóstico in vitro

	<ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Dispositivos médicos – Aplicação da gestão de risco aos dispositivos médicos • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Dispositivos médicos – Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos para fins regulamentares) • EN ISO 17511:2021 Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro - Medição de quantidades em amostras biológicas - Rastreabilidade metrológica dos valores atribuídos a calibradores e materiais de controlo • EN ISO 18153:2003 Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro - Medição de quantidades em amostras biológicas - Rastreabilidade metrológica de valores para concentrações catalíticas de enzimas atribuídas a calibradores e materiais de controlo • EN ISO 23640:2015 Dispositivos médicos de diagnóstico in vitro. Avaliação da estabilidade dos reagentes de diagnóstico in vitro • EN ISO/DIS 20916 Dispositivos médicos de diagnóstico in vitro - Estudos de desempenho clínico com amostras de origem humana – Boas práticas de estudo <p>Normas (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods (Avaliação do desempenho de precisão dos métodos de medição quantitativa) • CLSI EP06-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures (Avaliação da linearidade dos procedimentos de medição quantitativa) • CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry (Testes de interferência em química clínica) • CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance (Protocolo de utilizador para avaliação do desempenho dos testes qualitativos) • CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures (Avaliação da capacidade de deteção para procedimentos de medição em laboratórios clínicos)
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves (Avaliação da precisão de diagnóstico dos testes laboratoriais que utilizam curvas características de operação do recetor (ROC)) • CLSI EP-25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (Avaliação da estabilidade dos reagentes de diagnóstico in vitro)
5. Riscos e avisos	
5.1 Riscos residuais e efeitos indesejáveis	<p>Os riscos foram atenuados na medida do possível e considerados aceitáveis. As instruções de utilização ("Avisos e precauções" e "Limitações") fornecem avisos sobre os riscos residuais e quaisquer precauções para manter estes riscos sob controlo. Os riscos residuais atuais são aceitáveis.</p> <p>As informações e instruções fornecidas pelo fabricante são de fácil compreensão e aplicação pelo utilizador previsto, de modo a permitir a interpretação correta do resultado apresentado pelo dispositivo e a evitar informações enganosas.</p> <p>Os resultados dos testes QFT-Plus devem ser utilizados em conjunto com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.</p> <p>Os indivíduos com valores de Nil superiores a 8 UI/ml são classificados como "Indeterminado", uma vez que uma resposta 25% mais elevada aos antigénios do CMV pode ficar fora do intervalo de medição do ensaio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um resultado QFT-Plus negativo não exclui a possibilidade de infeção por <i>M. tuberculosis</i> ou de doença de tuberculose: os resultados falsos negativos podem ocorrer devido ao estágio da infeção (por ex., amostra obtida antes do desenvolvimento da resposta celular), comorbidade com doenças que afetam a função imunitária, manuseamento incorreto dos tubos de colheita de sangue após a punção venosa, execução incorreta do ensaio ou outras variáveis imunológicas.

	<p>Poderão ocorrer resultados não fiáveis ou indeterminados devido a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desvios do procedimento descrito na bula ● Transporte/manuseamento incorreto de amostras de sangue ● Níveis elevados de IFN-γ em circulação ou presença de anticorpos heterófilos ● Ultrapassagem dos tempos de sangue validados desde a colheita de sangue até à incubação.
<p>5.2 Avisos e precauções</p>	<p>Não utilize o kit se qualquer um dos frascos de reagente apresentar sinais de dano ou fuga antes da utilização.</p> <p>Importante: Inspeccione os frascos antes da utilização. Não utilize os frascos de conjugado ou padrão IFN-γ que apresentem sinais de danos ou se o vedante de borracha não estiver em perfeitas condições. Não manuseie frascos partidos. Tome as precauções adequadas para eliminar os frascos em segurança. Recomendação: Utilize um dispositivo próprio para abrir os frascos de conjugado ou padrão IFN-γ, para minimizar o risco de ferimentos com a tampa metálica.</p> <p>Se suspeitar que os QFT-Plus Blood Collection Tubes foram danificados ou que a esterilização foi comprometida, contacte os Serviços de Assistência da QIAGEN.</p> <p>O timerosal é utilizado como um conservante em alguns reagentes do QFT-Plus. Pode ser tóxico em caso de ingestão, inalação ou contacto com a pele. Ao trabalhar com substâncias químicas, use sempre uma bata de laboratório adequada, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para obter mais informações, consulte as fichas de dados de segurança (FDS) adequadas disponíveis online em formato PDF compacto e prático para visualização e impressão em www.qiagen.com/safety.</p>

	<p>QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Contém: ácido sulfúrico. Aviso! Pode ser corrosivo para os metais. Provoca irritação cutânea. Provoca irritação ocular grave. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.</p> <p>QuantiFERON Enzyme Substrate Solution: Aviso! Provoca uma ligeira irritação da pele. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.</p> <p>QuantiFERON Green Diluent:</p> <p>Contém: tartrazina. Aviso! Pode provocar uma reação alérgica cutânea. Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A solução padrão reconstituída do kit pode ser guardada durante 3 meses, se armazenada entre 2 °C e 8 °C. Anote a data em que a solução padrão reconstituída do kit foi reconstituída. • O conjugado concentrado 100X reconstituído deve ser novamente armazenado entre 2 e 8 °C e também deve ser utilizado no prazo de 3 meses. Anote a data em que o conjugado foi reconstituído. • O conjugado funcional deve ser utilizado no prazo de 6 horas após a preparação. • O tampão de lavagem funcional pode ser armazenado à temperatura ambiente durante um máximo de 2 semanas.
<p>5.3 Outros aspetos de segurança relevantes, incluindo um</p>	<p>Não há registo de ações de correção de segurança no terreno (Field Safety Corrective Actions, FSCA) para o QFT TB Plus. Não foram identificados novos riscos para este produto.</p>

<p>resumo de todas as ações de correção de segurança no terreno (FSCA, incluindo FSN), se aplicável</p>	
<p>6. Resumo da avaliação do desempenho e acompanhamento do desempenho pós-comercialização (PMPF)</p>	
<p>6.1 Resumo da validade científica do dispositivo</p>	<p>O ensaio QFT-Plus, incluindo versões anteriores, mede a produção de IFNγ por células T específicas de MTB para identificar respostas <i>in vitro</i> aos antígenos associados a infecção por MTB. Segue-se um resumo do fundamento científico para o QFT-Plus, que liga a produção do analito de IFNγ por células T quando expostas a antígenos de MTB à detecção do estado clínico de infecção por MTB (TBI).</p> <p>As recomendações nacionais e internacionais atuais reconhecem a importância crítica do rastreio da TBI como um fator essencial para a redução e eliminação da incidência da TB. Uma vez que a TBI não constitui um estado infeccioso, apenas pode ser detetada através de métodos imunológicos indiretos. Duas metodologias principais para o diagnóstico da LTBI incluem testes cutâneos de tuberculina (Tuberculin Skin Tests, TST) e ensaios de libertação de interferão-gama (Interferon-Gamma Releasing Assays, IGRA) [Relatório Global sobre a Tuberculose de 2023 da OMS https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p> <p>O QFT-Plus é o IGRA mais reconhecido para o diagnóstico da TBI do mundo. Muitas publicações demonstram o seu excelente desempenho em grupos de alto risco e, desde outubro de 2023, foram utilizados mais de 100 milhões de testes em todo o mundo. Concretamente, o excelente desempenho (especificidade e sensibilidade elevadas) do QFT-Plus foi demonstrado nos principais grupos de alto risco, incluindo crianças, portadores de HIV, pacientes a fazer terapêutica com imunossuppressores, migrantes, contactos com a TB ativa, etc. [1, 2, 3, 4]. O excelente desempenho do QFT-Plus em vários grupos de alto risco, incluindo crianças, foi confirmado nos estudos originais, bem como nas revisões narrativas e sistemáticas [5].</p>

O QFT-Plus foi recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS 2020, OMS, M3 2021, OMS, M5, 2022) [6,7,8] e pelos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CCPC), bem como pelo Centro Europeu de Controlo de Doenças (CECD) [9]. As recomendações dos organismos internacionais basearam-se em várias publicações, incluindo trabalhos originais e revisões sistemáticas, que demonstram o excelente desempenho do QFT-Plus em diversas populações, incluindo os grupos de risco de infeção por TB e reativação da TB definidos pela OMS.

Os estudos publicados demonstram que o ensaio QFT-Plus tem uma sensibilidade superior em contactos de coabitantes e pessoas imunocomprometidas (HIV, artrite reumatoide, idosos e pessoas com um baixo número de células T CD4), demonstrando uma especificidade não inferior ao QFT-GIT (versão anterior) [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 [correção publicada na *Pediatrics*. Maio de 2020;145(5)]. *Pediatrics.* 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930

	<ol style="list-style-type: none"> 6. WHO, M1. 2020. «WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention». 7. WHO, M3. 2021. «WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update». 8. WHO, M5. 2022. «WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents». 9. ECDC. «Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management» (setembro de 2018) 10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840. 11. Sotgiu, G., L. Saderi, E. Petruccioli, S. Aliberti, A. Piana, L. Petrone, and D. Goletti. 2019. «QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis», <i>J Infect</i>, 79: 444-53.
6.2 Resumo dos dados de desempenho do dispositivo equivalente, se aplicável	Não aplicável
6.3 Resumo dos dados de desempenho dos estudos do dispositivo realizados antes da marcação CE	<p>Segue-se um resumo dos estudos de desempenho analítico e clínico:</p> <p>Cut-off do ensaio</p> <p>O cut-off do ensaio QFT-Plus foi determinado com dados de 216 indivíduos sem fatores de risco de exposição à TB identificados, que foram vacinados com BCG e assumidos como livres de infecção, e 118 indivíduos com infecção por <i>M. tuberculosis</i> confirmada por cultura. Os dados de sensibilidade e especificidade foram combinados e analisados através da análise da curva ROC (Receiver Operator Characteristic). Os dados de sensibilidade e especificidade analisados com a análise ROC demonstraram que o cut-off ideal do ELISA foi de 0,35 UI/ml (consulte a Figura 1 e a Tabela 1).</p>

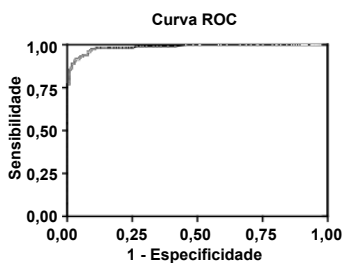


Figura 1. Curva ROC para as respostas de ESAT-6 e CFP-10

Tabela 1. Valores de sensibilidade e especificidade para os vários cut-offs do ELISA

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

Cut-off UI/ml IFN- γ	Sensibilidade %	IC de 95%	Especificidade %	IC de 95%	Sensibilidade + Especificidade
0,47	85,59	77,94% α 91,38%	99,08	96,71% α 99,89%	184,67
0,48	84,75	76,97% α 90,70%	99,08	96,71% α 99,89%	183,83
0,50	83,90	76,00% α 90,02%	99,08	96,71% α 99,89%	182,98

Linearidade

Demonstrou-se que o QFT-Plus ELISA é linear, colocando aleatoriamente 5 réplicas de 11 pools de plasma de concentrações conhecidas de IFN- γ na placa do ELISA. A linha de regressão linear apresenta uma inclinação de $1,002 \pm 0,011$ e um coeficiente de correlação de 0,99 (Figura 2).

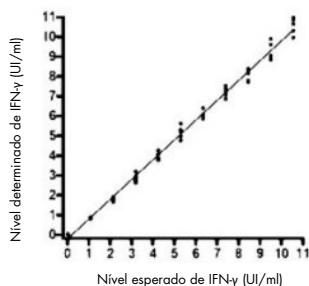


Figura 2. Ilustração da análise de regressão do estudo de linearidade – Média do pool elevado = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Esperada}$.

Reprodutibilidade

Foi realizado um estudo de reprodutibilidade multicêntrico para avaliar o desempenho do QFT-Plus entre locais de estudo com múltiplos operadores. Este foi um estudo prospectivo realizado em três locais de teste externos e um local de colheita. Estavam inscritos um total de 32 e 34 indivíduos de estudo positivos e negativos, respectivamente (determinados pelo teste de QFT). Os indivíduos de estudo eram profissionais de saúde nos Estados Unidos. Os indivíduos de estudo

representaram grupos com risco misto de exposição à TB devido à sua profissão ou como profissionais de saúde nascidos num local estrangeiro com uma taxa de TB que excede os 50/100 000. Três tubos de colheita de sangue de heparina de lítio foram colhidos de cada indivíduo de estudo no local de colheita. Os tubos de colheita de sangue de heparina de lítio foram, então, transferidos para cada um dos três locais de testagem onde foram aliquoteados em dois conjuntos dos QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen e Nil) e, em seguida, foram testados de acordo com o procedimento do ensaio QFT-Plus. Cada local com, pelo menos, dois operadores executaram os dois testes por indivíduo de estudo de forma independente. Nenhum operador tinha conhecimento dos resultados obtidos pelo outro operador, nem do resultado do teste QFT do indivíduo de estudo. Foram gerados seis resultados nos três locais de teste por cada um dos 66 indivíduos de estudo, o que resultou num total de 396 pontos de dados. É apresentado um resumo dos resultados do estudo de reprodutibilidade na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos resultados do estudo de reprodutibilidade – consoante a concordância na % dos resultados qualitativos entre operadores; N = 66 amostras de pacientes

Local 1 - 2 operadores	Local 2 - 2 operadores	Local 3 - 3 operadores
64/66 = 96,97%	64/66 = 96,97%	59/66 = 89,39%
Concordância dos resultados qualitativos do conjunto de tubos 1 e conjunto de tubos 2	Concordância dos resultados qualitativos do conjunto de tubos 1 e conjunto de tubos 2	Concordância dos resultados qualitativos do conjunto de tubos 1 e conjunto de tubos 2

A concordância na percentagem qualitativa em todos os locais de estudo é 94,7% (375/396). Neste cálculo, o número total de resultados de teste em concordância (375) inclui as instâncias onde existe uma concordância de todos os 6 resultados, concordância de 5 em 6 resultados, concordância de 4 em 6 resultados e concordância de 3 em 6 resultados, combinadas.

Repetibilidade interlote

Foi realizado um estudo para determinar a variabilidade interlote dos QFT-Plus Blood Collection Tubes quando comparados com os tubos QFT. Foram testados um total de 30 indivíduos (15 confirmados positivos para TB e 15 confirmados negativos para TB, determinados pelo teste de

QFT). Foram incluídos neste estudo três lotes separados de cada um dos QFT-Plus TB1, TB2 e QFT TB Blood Collection Tubes. Foram testadas três réplicas por dador por lote de tubos de colheita de sangue. Foram testados tubos de Nil e Mitogen com uma réplica cada. O sangue de cada indivíduo foi colhido em tubos de colheita de sangue de heparina de lítio e, em seguida, 1 ml de sangue foi transferido para cada um dos QFT-Plus e QFT Blood Collection Tubes e testado de acordo com o procedimento de ensaio. Para cada grupo de amostras positivo e negativo, a variância total dos resultados do tubo do QFT-Plus não pode ser significativamente maior do que a variância total dos resultados do tubo do QFT. Isto foi determinado a partir do valor-p dado pelo teste de Levene da igualdade das variâncias (HOV). Se o valor-p não tiver sido significativo ($p > 0,05$) e/ou a variação dos tubos do QFT-Plus TB foi inferior à do tubo do QFT TB, então, ocorreu uma variância entre os tubos do QFT-Plus e do QFT TB.

Tabela 3. Comparação de variâncias entre os Blood Collection Tubes de TB do QFT-Plus e do QFT utilizando o teste HOV de Levene

Tipo de amostra	Diferença	Efeito	Dependente	Valor-p	Significativo
Positivo	TB2 vs. QFT	Subtipo	Residual	0,0378	Sim
Positivo	TB2 vs. QFT	Subtipo	Residual	0,0540	Não
Negativo	TB2 vs. QFT	Subtipo	Residual	0,1025	Não
Negativo	TB2 vs. QFT	Subtipo	Residual	0,6344	Não

A variação entre os QFT-Plus e QFT TB Blood Collection Tubes não foi significativa, com a exceção do tubo QFT-Plus TB2 quando foi testado com indivíduos positivos. Quando o desvio padrão estimado foi analisado, a variação observada no tubo QFT-Plus TB2 foi menor (0,06089) do que a do tubo QFT TB (0,07641), conforme apresentado na Tabela 4. Logo, a variância dos QFT-Plus Blood Collection Tubes TB1 e TB2 não foi superior à do QFT TB Blood Collection Tube.

Tabela 4. Desvio padrão para variações residuais e com intervalo de confiança de 95% para indivíduos positivos

Tipo de amostra	Subtipo	Estimativa do desvio padrão	LCL de 95%	UCL de 95%
Positivo	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positivo	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Positivo	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Repetibilidade intralote

Foi realizado um estudo para avaliar a reprodutibilidade intralote dos QFT-Plus Blood Collection Tubes ao comparar a concentração de IFN- γ das réplicas de sangue dos QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Foram executadas seis alíquotas de uma amostra de sangue dos mesmos indivíduos com infecção por TB confirmada em 6 tubos de colheita de sangue de um lote cada uma de ambos os tubos do QFT-Plus (TB1 e TB2). A testagem foi efetuada em 13 indivíduos. A % de CV foi calculada para cada dador e em todos os dadores para gerar uma % de CV média, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. A % de CV para média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo em cada QFT-Plus TB Blood Collection Tube em indivíduos positivos para TB.

QFT-Plus Tube	Tamanho da amostra	Média (% de CV)	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Os resultados demonstraram que a % de CV média para TB1 e TB2 foi de ~13%, cumprindo os critérios de aceitação <30% e demonstrando repetibilidade intralote.

Limite de branco (LoB)

O limite de branco (LoB) foi avaliado para o ensaio QFT-Plus. Duas réplicas, cada uma de 14 amostras de plasma humano individuais normais (os brancos), foram testadas com 2 lotes do QFTPlus ELISA por 3 operadores, em 3 dias de teste, um operador por dia de teste para um total de 84 réplicas de cada lote do kit ELISA. Os valores de LoB (UI/ml) para os 2 lotes do kit ELISA foram calculados em separado, conforme apresentado na Tabela 6.

Tabela 6. Valores de LoB (UI/ml) para os 2 lotes do QFT-Plus ELISA Kit

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

O valor de LoB mais elevado, 0,040 UI/ml, em ambos os lotes do QFT-Plus ELISA Kit, foi relatado como o valor de LoB final.

Limite de detecção (Limit of Detection, LoD)

O limite de detecção (LoD) foi avaliado para o ensaio QFT-Plus. Um pool de plasma humano negativo para TB foi gerado ao combinar 14 amostras de plasma individuais. Cada um dos 3 operadores preparou um stock padrão de referência IFN- γ a 1,0 UI/ml diluído em tampão. Foi efetuada uma série de diluição de 8 concentrações. O estudo foi realizado durante 3 dias, por 3 operadores que se alternavam, utilizando 2 lotes do QFT-Plus ELISA Kit. Para cada dia de teste, foram testadas 5 réplicas de cada concentração dentro de cada conjunto da série de diluição em sequência, para um total de 45 réplicas para cada diluição da concentração de IFN- γ para cada lote do QFT-Plus ELISA Kit. O valor de LoD para cada um dos lotes do QFT-Plus ELISA Kit testados foi calculado em separado, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Valores de LoD estimados (UI/ml) para os 2 lotes do QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	Probabilidade	Concentração estimada (UI/ml)	Limite de confiança inferior a 95% para estimativa	Limite de confiança superior a 95% para estimativa
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Substâncias interferentes

Foi realizado um estudo para determinar os efeitos de potenciais substâncias interferentes no desempenho da detecção do IFN- γ do QFT-Plus ELISA. Os interferentes incluídos neste teste foram: triglicéridos (total), hemoglobina, proteína (soro total), bilirrubina (conjugada), bilirrubina (não conjugada), sulfato de abacavir, ciclosporina e prednisolona. Foram preparados cinco pools de plasma com concentrações de IFN- γ conhecidas utilizando diferentes concentrações de interferentes. O nível de pool de IFN- γ base foi preparado previamente com uma quantidade pré-determinada do IFN- γ presente (aproximadamente 0,21, 0,45 e

1,4 UI/ml). Este pool foi então utilizado para preparar os pools de interferentes. As concentrações de interferentes testadas foram de 0 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL e 20 mg/dL. As concentrações de interferentes alvo foram baseadas em intervalos de referência, valores patológicos, intervalos terapêuticos e tóxicos, ou conforme recomendado pelo fornecedor ou níveis clínicos gerais. Foram testadas seis réplicas para cada nível de concentração da amostra interferente. Para cada concentração da amostra, foi realizado um teste T de duas amostras, comparando a diferença em log10 médio (UI/ml) do nível do interferente primário com o controle (ou seja, nível livre de interferentes), conforme apresentado nas Tabelas 8 e 9. A diferença estimada na resposta média, juntamente com os respectivos limites de confiança de 95% bilaterais e o valor p foram igualmente comunicados.

Tabela 8. Log10 UI/ml: Tabela de resumo do teste T para as diferenças médias entre o controle e o nível do interferente primário para cada nível de concentração de IFN-γ e interferente.

Interferente	Nível de interferente	Concentração da amostra (UI/ml)	Variâncias	Diferença média	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Valor-p	Aprovado
Triglicéridos	Alto	1,4	Igual	0,019	-0,040	0,077	0,491	Sim
		0,45	Igual	0,004	-0,022	0,030	0,732	Sim
		0,21	Igual	0,006	-0,035	0,047	0,759	Sim
Hemoglobina	Alto	1,4	Igual	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Sim
		0,45	Igual	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Sim
		0,21	Igual	0,000	-0,034	0,035	0,980	Sim
Proteína	Alto	1,4	Igual	0,004	-0,034	0,042	0,836	Sim
		0,45	Igual	0,001	-0,38	0,040	0,962	Sim
		0,21	Igual	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Sim
Bilirrubina conjugada	Alto	1,4	Igual	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Sim
		0,45	Igual	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Sim
		0,21	Igual	-0,014	0,074	0,046	0,625	Sim
Bilirrubina não conjugada	Alto	1,4	Igual	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Sim
		0,45	Igual	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Sim
		0,21	Igual	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Sim
Ábacavir	Alto	1,4	Igual	0,008	-0,025	0,041	0,601	Sim
		0,45	Igual	0,012	-0,019	0,044	0,412	Sim
		0,21	Igual	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Sim

Interferente	Nível de interferente	Concentração da amostra (UI/ml)	Variâncias	Diferença média	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Valor-p	Aprovado
Ciclosporina	Alto	1,4	Igual	0,014	-0,020	0,047	0,383	Sim
		0,45	Igual	0,005	-0,035	0,045	0,773	Sim
		0,21	Igual	0,024	-0,008	0,056	0,131	Sim
Prednisolona	Alto	1,4	Igual	0,017	-0,017	0,050	0,293	Sim
		0,45	Igual	0,000	-0,036	0,036	0,979	Sim
		0,21	Igual	0,015	-0,035	0,065	0,524	Sim

Tabela 9. Log10 UI/ml: Tabela de resumo do teste T para as diferenças médias entre o controle e o nível do interferente elevado para cada nível de concentração de IFN- γ e interferente

Interferente	Nível de interferente	Concentração da amostra (UI/ml)	Variâncias	Diferença média	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Valor-p	Aprovado
Triglicéridos	Alto	1,4	Igual	0,053	-0,004	0,110	0,063	Sim
		0,45	Igual	0,039	-0,021	0,058	<0,001	Sim
		0,21	Igual	0,034	-0,002	0,071	0,061	Sim
Hemoglobina	Alto	1,4	Igual	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Sim
		0,45	Igual	0,016	-0,007	0,040	0,152	Sim
		0,21	Igual	0,014	-0,030	0,059	0,489	Sim
Proteína	Alto	1,4	Igual	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Sim
		0,45	Igual	0,000	-0,046	0,046	0,992	Sim
		0,21	Igual	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Sim
Bilirrubina conjugada	Alto	1,4	Igual	0,001	-0,046	0,048	0,961	Sim
		0,45	Igual	0,012	-0,043	0,067	0,639	Sim
		0,21	Igual	0,015	-0,044	0,074	0,586	Sim
Bilirrubina não conjugada	Alto	1,4	Igual	0,015	-0,011	0,042	0,231	Sim
		0,45	Igual	0,015	-0,023	0,052	0,411	Sim
		0,21	Igual	0,012	-0,033	0,057	0,566	Sim
Abacavir	Alto	1,4	Igual	0,013	-0,015	0,040	0,322	Sim
		0,45	Igual	0,015	-0,014	0,044	0,283	Sim
		0,21	Igual	0,008	-0,034	0,050	0,677	Sim

Interferente	Nível de interferente	Concentração da amostra (UI/ml)	Variâncias	Diferença média	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Valor-p	Aprovado
Ciclosporina	Alto	1,4	Igual	0,002	-0,019	0,024	0,816	Sim
		0,45	Igual	0,007	-0,030	0,043	0,682	Sim
		0,21	Igual	0,015	-0,007	0,038	0,155	Sim
Prednisolona	Alto	1,4	Igual	0,007	-0,016	0,030	0,518	Sim
		0,45	Igual	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Sim
		0,21	Igual	0,021	-0,025	0,068	0,334	Sim

Os resultados não mostraram diferenças significativas entre o nível do interferente primário e o controlo (nível livre de interferentes) e para o nível do interferente elevado, exceto para o nível de concentração de triglicéridos de 0,45 UI/ml. A diferença média foi determinada como estando dentro do intervalo de desvio padrão de +/- 2. Isto demonstra que a diferença está dentro da variabilidade esperada do ensaio e que os triglicéridos não tiveram um efeito interferente no QFT-Plus ELISA.

Desempenho clínico

Especificidade clínica

Foi realizado um estudo multicêntrico que avalia a especificidade clínica do QFT-Plus em 733 indivíduos de estudo que foram considerados ter um risco baixo de infeção por *M. tuberculosis* ou nenhuns fatores de risco de exposição à infeção ou à doença. Os fatores de risco de exposição a TB foram determinados utilizando um inquérito padronizado aquando do teste. O estudo foi conduzido em 4 locais independentes, incluindo 1 nos Estados Unidos, 2 no Japão e 1 na Austrália. O QFT-Plus foi comparado com o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). É possível observar um resumo dos dados de desempenho de especificidade clínica, estratificado por local do estudo e região, na Figura 3.

Os resultados de desempenho são baseados no número total de testes válidos. Não ocorreram resultados indeterminados.

Local	N	Positivo		Negativo		Indeterminado		Especificidade (IC de 95%)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Estados Unidos									
(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)
Japão									
(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)
Total no Japão	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85–99,52)	97,83% (315/322) (95,6–98,9)
Austrália									
(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)

Figura 3. Especificidade do QFT-Plus

A especificidade do QFT-Plus foi de 98,11% nos EUA, 97,83% no Japão e 95,48% na Austrália. A especificidade global do QFT-Plus foi de 97,27% (713/733). A especificidade do QFT foi de 99,06% nos EUA, 98,76% no Japão e 95,98% na Austrália. A especificidade global do QFT-Plus foi de 98,09% (719/733).

A distribuição dos resultados por tipo de tubo de antígeno de TB e respectivas combinações é apresentada na Figura 4 para servir como exemplo dos resultados esperados numa população de baixo risco.

Interpretação com base em antígeno-Nil da TB UI/ml em	TB1	TB2	QFT-Plus (positivo para TB1 e/ou TB2)*	TB1 e TB2 positivos para concordante (análise alternativa) [†]
Positivo	10	18	20	8
Negativo	723	715	713	725
Indeterminado	0	0	0	0
Especificidade (IC de 95%)	-	-	97,3% (713/733) (95,8–98,2)	-
Taxa de negatividade (IC de 95%)	98,6% (723/733) (97,5–99,3)	97,5% (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9% (725/733) (97,9–99,5)

*Interpretação com base num valor Nil de antígeno de TB >0,35 UI/ml em ambos (TB1 e TB2) ou qualquer um dos tubos de TB para se encaixarem nos critérios de interpretação do QFT-Plus (TB1 ou TB2) a serem determinados positivos.

[†]Análise alternativa fornecida apenas para informação.

Figura 4. Especificidade do QFT-Plus por cada tubo de antígeno de TB.

Nos indivíduos com baixo risco de infecção por TB, 20 indivíduos em 733 obtiveram um resultado positivo. Destes, apenas 8 indivíduos obtiveram um valor de >0,35 UI/ml em ambos os tubos TB1 e TB2.

Os ensaios QFT e QFT-Plus foram comparados no grupo de baixo risco e essa comparação mostrou uma concordância geral de 97,5% (715/733) e uma concordância na percentagem de negativos de 98,3% (707/719).

Sensibilidade clínica

Embora não exista um teste padrão definitivo para LTBI, um substituto é a cultura microbiológica de *M. tuberculosis*, uma vez que a infecção por TB é um precursor necessário para a doença.

Foi realizado um estudo multicêntrico que avaliou a sensibilidade clínica do QFT-Plus em 434 indivíduos de estudo que apresentaram sinais e sintomas da doença de *M. tuberculosis* ativa, confirmada através de cultura e/ou PCR, e não se encontravam a fazer tratamento para TB nem com ≤14 dias de tratamento antes da colheita de sangue. O estudo foi conduzido em 7 locais

independentes, incluindo 3 nos Estados Unidos, 3 no Japão e 1 na Austrália. O QFT-Plus foi comparado com o GIT. É possível observar um resumo dos dados de desempenho de sensibilidade clínica, estratificado por local do estudo e país, na Figura 5. Os resultados de desempenho são baseados no número total de testes válidos. A frequência de resultados indeterminados do GIT e do QFT-Plus foi de 2,3% (10/434) e 2,5% (11/434), respectivamente.

Local	Positivo			Negativo		Indeterminado		Sensibilidade (n/N) (IC de 95%)	
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Estados Unidos									
(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)
Total nos Estados Unidos	53	47	47	6	6	0	0	88,7% (47/53) (77,4–94,7)	88,7% (47/53) (77,4–94,7)
Japão									
(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)
Total no Japão	352	328	322	15	19	9	11	95,63% (328/343) (92,91–97,33)	94,43% (322/341) (91,5–96,4)
Austrália									
(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)

Figura 5. Resumo do desempenho do estudo de sensibilidade clínica estratificado por local, país e global

De referir que a análise na Figura 5 não inclui resultados indeterminados.

A sensibilidade do QFT-Plus foi de 88,7% nos EUA, 94,43% no Japão e 100,0% na Austrália. A sensibilidade global do QFT-Plus foi de 94,09% (398/423). A sensibilidade do QFT foi de 88,7% nos EUA, 95,63% no Japão e 96,43% na Austrália. A sensibilidade global do QFT foi de 94,81% (402/424).

A distribuição dos resultados por tipo de tubo de antígeno de TB e respetivas combinações é apresentada na Figura 6 para servir como exemplo dos resultados esperados numa população com infeção por TB confirmada.

Interpretação com base em antígeno-Nil da TB UI/ml em	TB1	TB2	QFT-Plus (positivo para TB1 e/ou TB2)
Positivo	388	397	398
Negativo	32	26	25
Indeterminado	14	11	11
Sensibilidade (IC de 95%)	-	-	94% (398/423) (91,4-96,0)
Taxa de positividade* (IC de 95%)	92,4% (388/420) (89,4-94,6)	93,9% (397/423) (91,1-95,8)	-

*Excluindo valores indeterminados.

Figura 6. Resultados do estudo de sensibilidade do QFT-Plus por tubo de antígeno de TB.

A comparação entre o GIT e o QFT-Plus num grupo com TB ativa confirmada por cultura (grupos do estudo de sensibilidade) mostrou uma concordância geral de 95,9% e uma concordância na percentagem de positivos de 97,3% (391/402).

Desempenho em indivíduos com fatores de risco identificados para infeção por MTB (indivíduos com risco misto)

Um grupo de 601 indivíduos com fatores de risco misto para infeção por TB (por ex., positivo para HIV, historial de tratamento para TB ativa ou latente, exposição a um caso ativo de TB, estado do HCW, etc.) foi avaliado com ambos os testes QFT-GIT (=QFT) e QFT-Plus. Os fatores de risco foram identificados utilizando um inquérito padronizado e os indivíduos não apresentavam sintomas associados a TB ativa aquando do recrutamento. Os dados demográficos e os fatores de risco são apresentados na Figura 7.

Total de indivíduos (601)		Número	Porcentagem
Sexo	Masculino	539	89,7%
	Feminino	62	10,3%
Idade (anos)	Intervalo	18–70	–
	Médio	46,7	–
Vacinação com BCG	Sim	15	2,5%
	Não	586	97,5%
HIV positivos ou testados positivos para vírus HTLV	Sim	12	2,0%
	Não	589	98%
Previamente diagnosticados com TB ativa	Sim	11	1,8%
	Não	590	98,2%
Teve um teste cutâneo de tuberculina (TST)/teste de Mantoux para TB positivo	Sim	47	7,8%
	Não	554	92,2%
Nunca foi tratado para TB ativa ou latente	Sim	35	5,8%
	Não	566	94,2%
Viveu, trabalhou ou fez voluntariado (>1 mês) numa cadeia ou prisão	Sim	373	62,1%
	Não	228	37,9%
Viveu, trabalhou ou fez voluntariado (>1 mês) num abrigo para sem-abrigos	Sim	525	87,4%
	Não	76	12,6%
Profissional de saúde	Sim	8	1,3%
	Não	593	98,7%
Contacto próximo com alguém com suspeitas de TB ativa ou com a doença confirmada	Sim	9	1,5%
	Não	592	98,5%

Figura 7. Dados demográficos e fatores associados ao risco de infeção por TB num grupo misto.

Nesta população, 68/601 (11,3%) dos indivíduos obteve um resultado positivo com o QFT-Plus. Dos 68 indivíduos com resultado positivo no QFT-Plus, um total de 62 indivíduos revelaram-se positivos nos tubos TB1 e TB2, 2 indivíduos revelaram-se positivos apenas no tubo TB1 e 4 apenas no tubo TB2. Não foram observados resultados indeterminados (0/601).

QFT		Positivo (+)	Negativo (-)	Total
	Positivo (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Negativo (-)	1*	532	533
	Total	64	537	601

*Todas as 6 amostras discordantes tinham níveis de IFN- γ dos tubos de antígeno de TB que se aproximaram do cut-off do ensaio.

Figura 8. Resumo do desempenho: QFT-Plus versus QFT em indivíduos com fatores de risco conhecidos para LTBI.

A concordância na percentagem de positivos (PPA) e a concordância na percentagem de negativos (NPA) entre o QFT e o QFT-Plus foram as seguintes:

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

A Figura 8 ilustra o desempenho do QFT-Plus quando comparado com o teste QFT em indivíduos de estudo vacinados com BCG.

QFT		Positivo (+)	Negativo (-)	Total
	Positivo (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negativo (-)	3	268	271
	Total	69	273	342*

*Dois indivíduos de estudo de sensibilidade foram excluídos da análise devido a resultados indeterminados.

Figura 9. Desempenho do QFT-Plus quando comparado com o teste QFT em indivíduos de estudo vacinados com BCG (dados combinados de sensibilidade, especificidade e LTBI de indivíduos de estudo).

Os resultados da concordância na percentagem de positivos (PPA) e da concordância na percentagem de negativos (NPA) foram os seguintes:

PPA: 95,6% (66/69), IC de 95% (87,98, 98,51)

- NPA: 98,2% (268/273), IC de 95% (95,79, 99,22)

O desempenho clínico foi demonstrado com base numa revisão sistemática da literatura e em estudos de desempenho clínico com indicadores de desempenho clínico, nomeadamente, sensibilidade, especificidade, concordância na percentagem de positivos (PPA),

	<p>concordância na percentagem de negativos (NPA), concordância com outros IGRA e experiência (publicada) adquirida em testes de diagnóstico de rotina. A avaliação destas fontes mostrou que o desempenho clínico do teste QFT-Plus é adequado à sua utilização prevista.</p>
6.4 Resumo dos dados de desempenho de outras fontes, se aplicável	Não aplicável
6.5 Resumo geral de desempenho e segurança	<p>No que respeita à segurança, a avaliação geral de benefício-risco com base na revisão de bases de dados e literatura sistemática, atividades de avaliação de riscos (avaliação dos riscos médicos, de fabrico e para o utilizador), atividades de vigilância conduzidas pela QIAGEN e experiência adquirida em testes de diagnóstico de rotina suporta uma relação benefício-risco favorável para o teste QFT-Plus e é adequada face ao estado da arte atual.</p>
6.6 Acompanhamento do desempenho pós-comercialização em curso ou planeado	<p>Com base na densidade e validade dos dados analíticos e clínicos disponíveis, não existem de momento questões em aberto relativamente ao QFT-Plus. As evidências recolhidas que mostram que o teste QFT-Plus cumpre os requisitos da avaliação do desempenho do ensaio são consideradas seguras e eficazes para a utilização prevista e não subsistem riscos residuais aceitáveis, concluindo-se que não são atualmente necessárias atividades de acompanhamento do desempenho pós-comercialização para este dispositivo.</p> <p>A QIAGEN implementou e mantém programas de vigilância que monitorizam regularmente o desempenho clínico e a segurança do produto. Isto inclui a recolha e avaliação pró-ativas de dados científicos, de segurança e desempenho, bem como a reavaliação da relação benefício-risco. Os dados pós-comercialização são obtidos a partir de várias fontes, nomeadamente, experiência clínica do dispositivo na utilização de rotina, feedback dos utilizadores/distribuidores/importadores, tendências, análise da literatura técnica e científica relevante publicada ou dados sobre qualidade. São ainda avaliados relatórios de eventos adversos e de segurança.</p>

7. Rastreabilidade metrológica de valores atribuídos

7.1 Explicação da unidade de medida, se aplicável

As informações e instruções fornecidas pelo fabricante são de fácil compreensão e aplicação pelo utilizador previsto, de modo a permitir a interpretação correta do resultado apresentado pelo dispositivo e a evitar informações enganosas.

O QFT-Plus Analysis Software pode ser utilizado para analisar dados não processados e para calcular resultados. Está disponível em www.QuantiFERON.com. Certifique-se de que é utilizada a versão mais recente do QFT-Plus Analysis Software.

O software executa uma avaliação de controlo de qualidade do ensaio, gera uma curva-padrão e fornece um resultado de teste para cada indivíduo.

O software indica todas as concentrações superiores a 10 UI/ml como ">10", uma vez que esses valores ultrapassam o intervalo linear validado do ELISA.

Como alternativa à utilização do QFT-Plus Analysis Software, é possível determinar os resultados segundo o seguinte método.

Geração de curva-padrão e valores da amostra

Se o QFT-Plus Analysis Software não for utilizado

A determinação da curva-padrão e dos valores UI/ml da amostra requer um programa de folhas de cálculo, como o Microsoft® Excel®, se não for utilizado o software do QFT-Plus.

Utilização de um programa de folhas de cálculo:

1. Determine os valores médios de densidade ótica (OD) das réplicas de solução-padrão do kit de cada placa.
2. Construa uma curva-padrão de $\log(e) - \log(e)$, traçando o $\log(e)$ da OD média (eixo Y) em função do $\log(e)$ da concentração de IFN- γ das soluções-padrão em UI/ml (eixo X), omitindo destes cálculos a solução-padrão zero. Calcule a linha de correlação da curva-padrão através de análise de regressão.

3. Utilize a curva-padrão para determinar a concentração de IFN- γ (UI/ml) de cada uma das amostras de plasma do teste, utilizando o valor de densidade ótica (OD) de cada amostra.
4. Estes cálculos podem ser efetuados utilizando pacotes de software disponibilizados com os leitores de microplacas e com o software padrão de folha de cálculo ou estatístico (tal como o Microsoft Excel). Recomendamos que sejam utilizados estes pacotes para calcular a análise de regressão, o coeficiente de variação (% de CV) das soluções-padrão e o coeficiente de correlação (r) da curva-padrão.

Os valores de IFN- γ (em UI/ml) para TB1, TB2 e Mitogen são corrigidos quanto ao fundo ao subtrair o valor em UI/ml obtido para o respetivo controlo Nil. Estes valores corrigidos são utilizados para a interpretação dos resultados do teste.

Controlo de qualidade do teste

A exatidão dos resultados de teste está dependente da geração de uma curva-padrão precisa. Por conseguinte, os resultados derivados das soluções-padrão devem ser examinados antes de se poder interpretar os resultados das amostras do teste.

Para que o ELISA seja válido:

- O valor médio da OD para a solução padrão 1 deve ser $\geq 0,600$.
- A % de CV dos valores de replicados do Padrão 1 e do Padrão 2 deve ser $\leq 15\%$.
- Os valores de OD de replicados do Padrão 3 e do Padrão 4 não podem variar mais do que 0,040 unidades de densidade ótica da respetiva média.
- O coeficiente de correlação (r) calculado a partir dos valores médios de absorvância das soluções-padrão deve ser $\geq 0,98$.
- Se os critérios acima não forem cumpridos, a execução é inválida e deve ser repetida.
- O valor de OD médio do Padrão zero (Green Diluent [diluente verde]) deve ser $\leq 0,150$. Se o valor de OD médio for $>0,150$, o procedimento de lavagem da placa deverá ser investigado.

	<p>○ QFT-Plus Analysis Software calcula e comunica estes parâmetros de controlo de qualidade.</p>
<p>7.2 Identificação dos materiais de referência aplicados e/ou dos procedimentos de medição de referência de ordem superior utilizados pelo fabricante para a calibração do dispositivo</p>	<p>○ QFT-Plus ELISA utiliza uma solução padrão de IFN-γ humano recombinante, que foi testada em relação a uma preparação de IFN-γ de referência (Ref. NIH: Gxg01-902-535).</p>
<p>8. Perfil sugerido e formação para os utilizadores</p>	
<p>8.1 Perfil sugerido e formação para os utilizadores</p>	<p>Este kit destina-se a utilização profissional.</p> <p>○ produto deve ser utilizado apenas por pessoal com formação específica em técnicas de boas práticas de laboratório e familiarizado com esta tecnologia.</p> <p>○ produto deve ser utilizado apenas por pessoal com formação específica em técnicas de boas práticas de laboratório e que tenha recebido formação para realizar este ensaio.</p>

Histórico de revisões

Número da revisão SSP	Data de emissão	Alteração da descrição	Revisão validada pelo organismo notificado
01	Fevereiro de 2023	Geração do documento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim Idioma de validação: Inglês <input type="checkbox"/> Não (apenas aplicável à classe C (IVDR, n.º 7 do artigo 48.º) para a qual o SSP ainda não foi validado pelo organismo notificado)
02	Fevereiro de 2024	Transferência para um novo modelo, de acordo com o MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Sim Idioma de validação: Inglês <input type="checkbox"/> Não (apenas aplicável à classe C (IVDR, n.º 7 do artigo 48.º) para a qual o SSP ainda não foi validado pelo organismo notificado)