



Февруари 2024 г.

Обобщение на безопасността и ефективността на набора QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Версия 1

IVD

За инвитро диагностика

За употреба с епруветки QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood
Collection Tubes

CE 0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Германия

R2 **MAT**

Обобщение на безопасността и ефективността

Това Обобщение на безопасността и ефективността (SSP) има за цел да предостави публичен достъп до актуално резюме на основните аспекти на безопасността и ефективността на изделието.

SSP не е предназначено да замени Инструкциите за употреба като основен документ за осигуряване на безопасна употреба на изделието, нито е предназначено да предоставя диагностични или терапевтични предложения на предвидените потребители.

Информацията по-долу е предназначена за професионална употреба.

Редакция на документа: Ред. 02

Дата на издаване: Февруари 2024 г. Ред. 02

Референтен номер на производителя за SSP: не е приложимо

1. Идентификация на изделието и обща информация	
1.1 Търговско(и) наименование(я) на изделието	Четвърто поколение на технологията QuantiFERON-TB QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) 622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA 622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes 622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25ct) 622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 622222 QFT-Plus) Single Patient Pack (опаковка от 10) 623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25ct) 623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (опаковка от 10)
1.2 Име и адрес на производителя	QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Германия
1.3 Единен регистрационен номер на производителя (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 Основен UDI-DI	4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA) 4053228RTBQFT0000000002WA (QFT епруветки)
1.5 Описание/текст на Европейската номенклатура на медицинските изделия (EMDN).	EMDN код (5-о ниво): W01050107, МИКОБАКТЕРИЯ РОД + ВИДОВЕ (QFT ELISA) EMDN код (5-о ниво): W05010101, ИЗДЕЛИЯ ЗА ВЗЕМАНЕ НА ВЕНОЗНА ИЛИ АРТЕРИАЛНА КРЪВ (QFT епруветки)
1.6 Клас на риск на изделието	Клас C
1.7 Индикация дали е изделие за тестване на място и/или за придружаваща диагностика	QuantiFERON®-TB Gold Plus не е изделие за тестване на място или изделие за придружаваща диагностика.

1.8 Година, когато е издаден първият сертификат съгласно Регламент (ЕС) 2017/746 относно изделието	QuantIFERON-TB Gold Plus е сертифициран съгласно Регламент 2017/746 на ЕС през 2023 г.
1.9 Упълномощен представител, ако е приложимо; име и SRN	Не е приложимо
1.10 Нотифициран орган и единен идентификационен номер (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Германия TÜV: 0197
2. Предназначение на изделието	
2.1 Предназначение	<p>Анализът QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) представлява тест за <i>invitro</i> диагностика, който използва пептиден коктейл, симулиращ протеините ESAT-6 и CFP-10, за стимулиране на клетките в хепаринизирана цяла кръв. Откриването на интерферон гама (IFN-γ) чрез ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA) се използва за идентифициране на <i>invitro</i> отговорите към онези пептидни антигени, които се свързват с инфекция с <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>QFT-Plus е индиректен тест за инфекция с <i>M. tuberculosis</i> (включително заболяване) и е предназначен за съвместна употреба с оценка на риска, рентгенография и други медицински и диагностични оценки.</p>
2.2 Показание(я) и целева(и) популация(и)	<p>Изследването за ЛТБИ е желателно винаги, когато е възможно, за да се идентифицират лица с висок риск от развитие на активна туберкулоза, така че да може да се обмисли превантивно лечение на туберкулоза. Въз основа на препоръките на СЗО: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), изследването за ЛТБИ се изисква за високорискови групи, включително, но не само, контактни лица в домакинството над</p>

	<p>5 години, пациенти със силикоза, такива на хемодиализа, подложени на лечение с анти-TNF агенти, подготовка за трансплантация, както и други рискови групи съгласно националните указания.</p>
<p>2.3 Ограничения и/или противопоказания</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Резултатите от теста QFT-Plus трябва да се използват заедно с епидемиологичната анамнеза на отделните индивиди, текущия медицински статус и други диагностични изследвания. • Резултатът на лица със стойности Nil над 8 IU/ml се определят като „неопределен“, защото един по-висок с 25% отговор към TB антигени може да бъде извън диапазона за измерване на анализа. • Прогнозната стойност на положителния резултат от QFT-Plus за диагностициране на инфекция с <i>M. tuberculosis</i> зависи от вероятността за инфекция, която се оценява въз основа на анамнестични, епидемиологични, диагностични и други данни. • Диагнозата ЛТБИ изисква туберкулозата да бъде изключена чрез медицинска оценка, включително оценка на текущите медицински и диагностични тестове за заболяване, както е посочено. • Негативният резултат трябва да се разглежда в комбинация с медицинските и анамнестични данни на индивида, свързани с вероятността от инфекция с <i>M. tuberculosis</i> и потенциалния риск от развитие на туберкулозно заболяване, особено за лица с компрометирана имунна функция. • Ненадеждни или неопределени резултати могат да възникнат поради отклонения от процедурата, описана в листовката о Неправилно транспортиране/обработка на кръвни проби. o Повишени нива на циркулиращ IFN-γ или наличие на хетерофилни антитела. o Превишаване на времето за валидиране на кръвта от вземането на кръвната проба до инкубацията.
<p>3. Описание на изделието</p>	
<p>3.1 Описание на изделието, включително условията за използване на изделието</p>	<p>Анализът QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) представлява тест за инвитро диагностика, който използва пептиден коктейл, симулиращ протеините ESAT-6 и CFP-10, за стимулиране на клетките в хепаринизирана цяла кръв. Откриването на интерферон-γ (IFN-γ) чрез ензимно свързан имunosорбентен анализ (ELISA) се използва за идентифициране на инвитро отговорите към онези пептидни антигени, които се свързват с инфекция с <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>

QFT-Plus е индиректен тест за инфекция с *M. tuberculosis* (включително заболяване) и е предназначен за съвместна употреба с оценка на риска, рентгенография и други медицински и диагностични оценки.

Този набор е предназначен за професионална употреба. Анализът QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) трябва да се използва от обучен персонал в професионална лабораторна среда или от обучен флеботомист.

Тестът QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) е четвърто поколение технология за изследване на QuantiFERON-TB, която оценява клетъчно-медианния отговор чрез количествено измерване на IFN- γ в проба от цяла кръв. QFT-Plus е качествен тест, който измерва клетъчно-медианните имунни (cell-mediated immune, CMI) отговори спрямо пептидни антигени, които симулират микобактериални протеини. Тези протеини – ESAT-6 и CFP-10 – липсват във всички BCG щамове и в повечето нетуберкулозни микобактерии с изключение на *M. kansasii*, *M. szulgai*, и *M. marinum*. Лицата, инфектирани с микроорганизми от комплекса *M. tuberculosis*, обикновено имат в кръвта си лимфоцити, които разпознават тези и други микобактериални антигени. Този процес на разпознаване включва образуване и секретирание на цитокина IFN- γ . Откриването и последващото количествено определяне на IFN- γ е в основата на този тест.

Епруветките QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes са предназначени за събиране, съхранение, инкубация, стимулиране и транспортиране на човешка кръв.

QFT-Plus е качествен анализ, който използва специализирани епруветки за вземане на кръв, съдържащи пептидни антигени, симулиращи протеини на *M. tuberculosis*, които се използват за вземане на цяла кръв. Инкубирането на кръвта става в епруветките в продължение на 16 до 24 часа, след което плазмата се събира и се тества за наличието на IFN- γ , продуциран в отговор на пептидните антигени.

Взима се цяла кръв във всяка от QFT-Plus Blood Collection Tubes, които включват епруетка Nil, епруетка TB1, епруетка TB2 и епруетка с Mitogen. Алтернативно, кръвта може да се вземе в епруетка за еднократно вземане на кръв с литиев или натриев хепарин като антикоагулант и след това да се прехвърли в QFT-Plus Blood Collection Tubes.

Софтуерът не е задължителен за използване с изделието.

	<p>Софтуерът извършва оценка за контрол на качеството на анализа, генерира стандартна крива и предоставя резултат от теста за всеки индивид. Софтуерът отчита всички концентрации по-големи от 10 IU/ml като „>10“, тъй като тези стойности са извън валидирания линеен диапазон на ELISA.</p>
<p>3.2 В случай, че изделието е набор, описание на компонентите (включително регулаторен статус на компонентите, например IVD, медицински изделия и всякакви основни UDI-DI)</p>	<p>QFT-Plus ELISA се продава както в набор от 2 плаки с компоненти, така и в пакет за референтна лаборатория, който съдържа 20 плаки и компоненти.</p> <p>QFT-Plus BCT се продават в опаковки от 200 епруветки (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 и 50 Mitogen епруветки), 100 епруветки (по 25 броя от всеки тип епруветка) или в опаковки за един пациент (10 отделни опаковки, всяка от които съдържат 1 Nil, 1 TB1, 1 TB2 и 1 Mitogen епруветки). QFT-Plus BCT за взимане на проби на голяма надморска височина също се предлагат в конфигурациите, показани по-горе.</p> <p>Описание на компонентите на изделието.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ленти за микроплака (12 x 8 ямки) • IFN-γ Standard, лиофилизиран • Зелен разреждател • Конюгат 100x концентрат, лиофилизиран • Буфер за промиване, 20x концентрат • Разтвор на ензимен субстрат • Ензимен стопиращ разтвор
<p>3.3 Препратка към предишно(и) поколение(а) или варианти, ако има такива, и описание на разликите</p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) е анализ от 3-то поколение, това е анализ с три епруветки, който има пептиди, предназначени да стимулират само МТВ-специфични CD4 Т-клетки.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Отрицателна контрола 2. TB антиген – Основно открива МТВ-специфични CD4 Т клетъчни отговори 3. Mitogen – Положителна контрола <p>Анализът QFT Plus използва патентована комбинация от пептиди, предназначени за противоположания и активност. QFT Plus е анализ с четири епруветки, който има две TB епруветки за откриване на МТВ специфичен клетъчно-медиран отговор:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Отрицателна контрола 2. TB1 – Основно открива МТВ-специфичен CD4 Т клетъчен отговор 3. TB2 – Оптимизирано открива МТВ-специфични CD4 и CD8 Т клетъчни отговори 4. Mitogen – Положителна контрола

3.4 Описание на аксесоарите, предназначени за използване в комбинация с изделието	Не е приложимо – QFT-Plus е самостоятелен анализ.
3.5 Описание на всякакви други устройства и продукти, които са предназначени за използване в комбинация с изделието	Не е приложимо – QFT-Plus е самостоятелен анализ.
4. Позоваване на всички приложени хармонизирани стандарти и CS	
4 Приложени хармонизирани стандарти и общи спецификации (CS).	<p>Съответните хармонизирани стандарти са следвани в подкрепа на оценката на ефективността, приложима за QFT-Plus.</p> <p>Хармонизирани стандарти (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Оценяване на характеристиките на медицинските изделия за in vitro диагностика • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Медицински изделия. Прилагане на управлението на риска при медицински изделия • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Медицински изделия. Системи за управление на качеството. Изисквания за целите на нормативните актове) • EN ISO 17511:2021 Медицински изделия за in vitro диагностика. Изисквания за установяване на метрологична проследимост на предписаните стойности на калибратори, реални контролни материали и проби от човек • EN ISO 18153:2003 Медицински изделия за инвитро диагностика. Измерване на величини в биологични проби. Метрологична проследимост на стойностите за каталитична концентрация на ензими, приписани на калибратори и материали за контрол • EN ISO 23640:2015 Медицински изделия за инвитро диагностика. Оценка на устойчивостта на диагностични реагенти за инвитро • EN ISO/DIS 20916 Медицински изделия за инвитро диагностика. Изпитване на клинични работни

	<p>характеристики с помощта на човешки проби. Добра практика на изпитване</p> <p>Стандарти (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Оценка на точността на процедурите за количествено измерване • CLSI EP06-A Оценка на линейността на процедурите за количествено измерване • CLSI EP07-A2 Тестване на интерференция в клиничната химия • CLSI EP12-A2 Изпитване за потребителски протокол за оценка на качествено изпълнение на теста • CLSI EP17-A2 Оценка на възможността за детекция за измервателни процедури в клинични лаборатории • CLSI EP24-A2 Оценка на диагностичната точност на лабораторните тестове с използване на криви на оперативните характеристики на приемника (ROC) • CLSI EP-25-A Оценка на стабилността на инвитро диагностични реагенти
<p>5. Рискове и предупреждения</p>	
<p>5.1. Остатъчни рискове и нежелани реакции</p>	<p>Рисквете са смекчени доколкото е възможно и се считат за приемливи. Инструкциите за употреба („Предупреждения и предпазни мерки“ и „Ограничение“) предоставят предупреждения за остатъчните рискове и всички предпазни мерки за контролиране на тези рискове. Настоящите остатъчни рискове са приемливи.</p> <p>Информацията и инструкциите, предоставени от производителя, са лесни за разбиране и прилагане от предвидения потребител, за правилно тълкуване на резултата, предоставен от изделието, и за избягване на подвеждаща информация.</p> <p>Резултатите от теста QFT-Plus трябва да се използват заедно с оценка на риска, радиография и други медицински и диагностични оценки.</p> <p>Резултатът на лица със стойности Nil над 8 IU/ml се определят като „неопределен“, защото един по-висок с 25% отговор към CMV антигени може да бъде извън диапазона за измерване на анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отрицателният QFT-Plus резултат не изключва възможността от инфекция с <i>M. tuberculosis</i> или туберкулозно заболяване: фалшиво отрицателните резултати могат да се дължат на стадия на инфекцията

	<p>(напр. пробата е получена преди развитието на клетъчен имунен отговор), коморбидни състояния, които засягат имунната функция, неправилна работа с епруветките за вземане на кръв след венепункция, неправилно извършване на анализа или други имунологични променливи.</p> <p>Ненадеждни или неопределени резултати могат да се получат поради:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Отклонения от процедурите, описани в листовката ● Неправилно транспортиране/работа с кръвната проба ● Повишени нива на циркулиращ IFN-γ или наличие на хетерофилни антитела ● Превишаване на времето за валидиране на кръвта от вземането на кръвната проба до инкубацията.
<p>5.2 Предупреждения и предпазни мерки</p>	<p>Не използвайте набора, ако преди употреба някоя от бутилките с реактиви е с признаци на повреда или утечка.</p> <p>Важно: Преди употреба огледайте флаконите. Не използвайте флаконите с конюгат или IFN-γ стандарт, ако забележите признаци на повреда или ако гумената запушалка е повредена. Не работете със счупени флакони. Прилагайте подходящите предпазни мерки за безопасност с оглед на безопасното изхвърляне на флаконите. Препоръка: Използвайте инструмент за отстраняване на метална обкатка за отваряне на флаконите с конюгат или IFN-γ стандарт с цел свеждане до минимум на риска от нараняване от металната обкатка.</p> <p>Ако подозирате, че епруветките QFT-Plus Blood Collection Tubes са били повредени или стерилизацията е била компрометирана, свържете се с отдела за техническо обслужване на QIAGEN.</p> <p>Тимерозал се използва като консервант в някои реактиви на QFT-Plus. Той може да бъде токсичен при поглъщане вдишване</p>

или контакт с кожата. При работа с химикали винаги носете подходяща лабораторна престилка, ръкавици за еднократна употреба и защитни очила. За повече информация вижте съответните информационни листове за безопасност (Safety Data Sheet, SDS), достъпни онлайн в удобен и компактен за преглед и разпечатване PDF формат на www.qiagen.com/safety.

QuantIFERON Enzyme Stopping Solution: Съдържа: сярна киселина. Предупреждение! Може да бъде корозивно за металите. Предизвиква дразнене на кожата. Предизвиква сериозно дразнене на очите. Използвайте предпазни ръкавици/предпазно облекло/предпазни очила/предпазна маска за лице.

QuantIFERON Enzyme Substate Solution: Предупреждение! Предизвиква леко дразнене на кожата. Използвайте предпазни ръкавици/предпазно облекло/предпазни очила/предпазна маска за лице.

QuantIFERON Green Diluent:

Съдържа: тартразин. Предупреждение! Може да предизвика алергична реакция на кожата. Използвайте предпазни ръкавици/предпазно облекло/предпазни очила/предпазна маска за лице.

- Разтвореният стандарт на набора може да се използва в срок до 3 месеца, ако се съхранява при температура от 2°C до 8°C. Запишете датата на разтваряне на стандарта на набора.
- След като бъде разтворен, неизползваният конюгат 100X концентрат трябва да се върне на мястото за съхранение при температура от 2 до 8°C и да се използва в срок до 3 месеца. Запишете датата на разтваряне на конюгата.

	<ul style="list-style-type: none"> • Конюгатът с работна концентрация трябва да използва в рамките на 6 часа от приготвянето. • Промивният буфер с работна концентрация трябва да се съхранява при стайна температура за период до 2 седмици.
5.3 Други подходящи аспекти на безопасността, включително обобщение на всички коригиращи действия за безопасност (FSCA, включително FSN), ако е приложимо	<p>Не е имало коригиращи действия за безопасност за QFT TB Plus. Не са установени нови опасности за този продукт.</p>
6. Обобщение на оценката на ефективността и последващите действия след пускане на пазара (PMPF)	
6.1 Резюме на научната валидност на изделието	<p>Анализът QFT-Plus, включително предишни поколения, измерва производството на IFN-γ от МТВ-специфични Т-клетки, за да идентифицира инвитро отговорите към антигените, които са свързани с МТВ инфекцията. По-долу е обобщена научната основа за QFT-Plus, свързваща производството на анализа IFN-γ от Т-клетки при излагане на МТВ антигени с откриването на клиничното състояние, МТВ инфекция (ТВИ).</p> <p>Настоящите национални и международни препоръки признават критичното значение на скрининга за ТВИ като ключов фактор за намаляване и елиминиране на заболяемостта от туберкулоза. Тъй като ТВИ е неинфекциозно състояние, то може да бъде открито само с помощта на индиректни имунологични методи. Две основни методологии за диагностика на ЛТБИ включват туберкулинови кожни тестове (ТСТ) и анализи за освобождаване на интерферон-гама (IGRA) [Глобален доклад на СЗО за туберкулозата от 2023 г. https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p>

QFT-Plus е най-известният IGRA за диагностика на ТБИ в света. Много публикации демонстрират отличното му представяне във високорисковни групи и към октомври 2023 г. са използвани над 100 милиона теста по целия свят. По-конкретно, отличната ефективност (висока чувствителност и специфичност) на QFT-Plus беше демонстрирана за основните високорисковни групи, включително деца, хора, живеещи с ХИВ, тези на имunosупресивна терапия, мигранти, имащи контакти с активна туберкулоза и т.н. [1, 2, 3, 4]. Отличната ефективност на QFT-Plus при различни високорисковни групи, включително деца, е потвърдена в оригинални проучвания, както и в систематични и наротивни прегледи [5].

QFT-Plus е препоръчан както от Световната здравна организация (СЗО 2020 г., СЗО, М3 2021 г., СЗО, М5, 2022 г.) [6,7,8] и Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC), така и от Европейския център за контрол на заболяванията (ECDC) [9]. Препоръките на международните органи се основават на множество публикации, включително оригинални документи и систематични прегледи, демонстриращи отлична ефективност на QFT-Plus при различни популации, включително дефинирани от СЗО рискови групи за туберкуозна инфекция и повторно активиране на туберкулоза.

Публикуваните проучвания показват, че анализът QFT-Plus има по-висока чувствителност при домашни контакти и при имунокомпрометирани лица (ХИВ, ревматоиден артрит, възрастни хора и такива с нисък брой CD4 Т-клетки), демонстрирайки не по-малка специфичност спрямо QFT-GIT (предишно поколение) [10, 11].

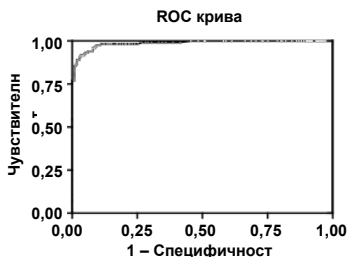
1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1587-90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869677
2. Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®-TB Gold Plus directly compared 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

	<ol style="list-style-type: none"> 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. <i>J Infect Chemother.</i> 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018 5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in <i>Pediatrics.</i> 2020 May;145(5)]. <i>Pediatrics.</i> 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. <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 Обобщение на данните за ефективността от еквивалентното изделие, ако е приложимо	Не е приложимо
6.3 Обобщение на данните за ефективността	По-долу е представено резюме на аналитичните и клиничните проучвания за ефективност:

от проведени изследвания на изделието преди CE маркировка

Граница на анализа

Границата на анализа QFT-Plus е определена въз основа на данни от 216 участници без установени рискови фактори за излагане на туберкулоза, които са били ваксинирани с BCG и за които се предполага, че не са инфектирани, и 118 лица с потвърдена чрез посявка инфекция с *M. tuberculosis*. Данните за чувствителността и специфичността бяха комбинирани и анализирани чрез анализ на кривата на характеристиката на приемника (ROC). Данните за чувствителността и специфичността, анализирани с помощта на ROC анализа, показаха, че оптималната граница на ELISA е 0,35 IU/ml (вж. Фигура 1, Таблица 1).



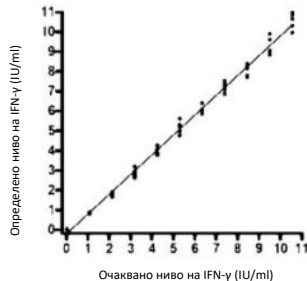
Фигура 1. ROC крива за отговорите на ESAT-6 и CFP-10

Таблица 1. Стойности на чувствителност и специфичност за ELISA при различни гранични стойности

Гранична стойност IU/ml IFN-γ	Чувствителност %	95% CI	Специфичност %	95% CI	Чувствителност + специфичност
0,20	91,53	84,97% – 95,86%	96,31	92,87% – 98,40%	187,84
0,23	91,53	84,97% – 95,86%	96,77	93,47% – 98,69%	188,30
0,26	90,68	83,93% – 95,25%	96,77	93,47% – 98,69%	187,45
0,28	90,68	83,93% – 95,25%	97,24	94,08% – 98,98%	187,92
0,30	89,83	82,91% – 94,63%	97,24	94,08% – 98,98%	187,07
0,31	88,98	81,90% – 94,00%	97,24	94,08% – 98,98%	186,22
0,33	88,98	81,90% – 94,00%	97,70	94,71% – 99,25%	186,68
0,35	88,98	81,90% – 94,00%	98,16	95,35% – 99,50%	187,14
0,39	88,14	80,90% – 93,36%	98,16	95,35% – 99,50%	186,3
0,42	87,29	79,90% – 92,71%	98,16	95,35% – 99,50%	185,45
0,43	86,44	78,92% – 92,05%	98,16	95,35% – 99,50%	184,6
0,45	86,44	78,92% – 92,05%	98,62	96,01% – 99,71%	185,06
0,47	85,59	77,94% – 91,38%	99,08	96,71% – 99,89%	184,67
0,48	84,75	76,97% – 90,70%	99,08	96,71% – 99,89%	183,83
0,50	83,90	76,00% – 90,02%	99,08	96,71% – 99,89%	182,98

Линейност

Доказано е, че QFT-Plus ELISA е линеен чрез поставяне на 5 репликата на 11 сборни плазмени проби с известни концентрации на IFN- γ на случаен принцип в плака за ELISA. Линейната регресионна линия е с наклон $1,002 \pm 0,011$ и корелационен коефициент 0,99 (Фигура 2).



Фигура 2. Илюстрация на регресионния анализ за изследване на линейността – Висока средна стойност на сборната група = $-0,24 + 0,9964 \cdot$ Очаквано.

Възпроизводимост

Проведено е многоцентрово проучване на възпроизводимостта за оценка на ефективността на анализа QFT-Plus в центрове на проучването с множество оператори. Това е проспективно проучване, проведено в три външни центъра за тестване и един център за вземане на кръв. Включени са общо 32 положителни и 34 отрицателни (определени чрез теста QFT) участници в проучването. Участниците по проучването са медицински работници в Съединените щати. Участниците в проучването представляваха групи със смесен риск за изпагане на туберкулоза поради професията си или като медицински работници, родени в чужбина, произхождащи от място с честота на туберкулоза над 50/100 000. Три епруветки за взимане на кръв с литиев хепарин бяха събрани от всеки изследван участник в центъра за вземане на кръв. След това епруветките за вземане на кръв с литиев хепарин бяха прехвърлени на всеки от трите центъра за тестване, където бяха аликвотирани в два набора епруветки QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen и Nil), след което бяха тествани в съответствие с процедурата за анализ QFT-Plus. Във всеки център най-малко двама оператори проведоха двата теста

на изследван участник независимо. Всеки оператор беше заслепен за резултатите, получени от другия оператор, както и за резултатите от QFT теста на участника в проучването. Налице са шест резултата, генерирани във всичките три центъра за тестване за всеки от 66 участника в проучването, което доведе до събирането на общо 396 точки от данни. Обобщение на резултатите от обобщението за възпроизводимост е представено в Таблица 2.

Таблица 2. Обобщение на резултатите от проучването за възпроизводимост – % съвпадение на качествените резултати между операторите от центровете; N = 66 проби от пациенти

Център 1 – 2 оператори	Център 2 – 2 оператори	Център 3 – 3 оператори
64/66 = 96,97%	64/66 = 96,97%	59/66 = 89,39%
Съвпадение на качествените резултати от набор епруветка 1 и набор епруветка 2	Съвпадение на качествените резултати от набор епруветка 1 и набор епруветка 2	Съвпадение на качествените резултати от набор епруветка 1 и набор епруветка 2

Качественото процентно съвпадение във всички центрове по проучването е 94,7% (375/396). При това изчисление общият брой на резултатите от тестовете, при които има съгласие (375), включва случаите, при които има съгласие на всички 6 резултата, съгласие на 5 от 6 резултата, съгласие на 4 от 6 резултата и съгласие на 3 от 6 резултата, взети заедно.

Повторяемост между партидите

Беше проведено проучване за определяне на вариабилността между епруветките QFT-Plus Blood Collection Tubes в сравнение с епруветките QFT. Бяха тествани общо 30 участници (15 потвърдено положителни за туберкулоза и 15 потвърдено отрицателни за туберкулоза, определени чрез теста QFT). Всяка от епруветките за вземане на кръв QFT-Plus TB1, TB2 и QFT TB Blood Collection Tubes от три отделни партии бяха включени в това проучване. Тествани са три репликата на донор на партида епруветки за вземане на кръв. Епруветките Nil и Mitogen бяха тествани с по едно повторение. Кръвта от всеки участник е взета в епруветки за вземане на кръв с литиев хепарин и след това 1 ml кръв е прехвърлена във всяка от епруветките за вземане на кръв QFT-Plus и QFT и тествана в съответствие с процедурата за анализ. За всяка положителна и отрицателна група проби общата дисперсия на резултатите от епруветката QFT-Plus tube не трябва да е значително по-голяма от общата дисперсия на резултатите от епруветката QFT. Това се определя от p-стойността, получена чрез

теста за хомогенност на вариациите (Homogeneity of Variance, HOV) на Левен. Ако р-стойността не е значима ($p > 0,05$) и/или вариацията на епруветките QFT-Plus TB е по-малка от тази на епруветките QFT TB, то тогава е имало вариация между епруветките QFT-Plus и QFT TB.

Таблица 3. Сравнение на вариациите между епруветките за вземане на кръв QFT-Plus и QFT TB с помощта на теста за хомогенност на вариациите (Homogeneity of Variance, HOV) на Левен

Тип аликовтна част	Разлика	Действие	Зависим	P-стойност	Значим
Положителен	TB2 спрямо QFT	Sub_Type	Остатъчен	0,0378	Да
Положителен	TB2 спрямо QFT	Sub_Type	Остатъчен	0,0540	Не
Отрицателен	TB2 спрямо QFT	Sub_Type	Остатъчен	0,1025	Не
Отрицателен	TB2 спрямо QFT	Sub_Type	Остатъчен	0,6344	Не

Разликите между епруветките за вземане на кръв QFT-Plus и QFT TB Blood Collection Tubes не са значителни, с изключение на епруветката QFT-Plus TB2, когато е тествана с положителни участници. Когато се анализира оценката на стандартното отклонение, вариацията, наблюдавана при епруетка QFT-Plus TB2, е по-малка (0,06089), отколкото при епруетката QFT TB (0,07641), както е показано в Таблица 4. Следователно дисперсията на епруветките за вземане на кръв QFT-Plus TB1 и TB2 не е по-голяма от тази на епруетката за вземане на кръв QFT TB.

Таблица 4. Стандартно отклонение за остатъка и 95% доверителен интервал за положителни участници

Тип аликовтна част	Подтип	Оценка на стандартно отклонение	95% LCL	95% UCL
Положителен	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Положителен	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Положителен	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Повторяемост в рамките на партидата

Проведено е проучване за оценка на възпроизводимостта в рамките на партидата на епруетките QFT-Plus Blood Collection Tubes чрез сравняване на концентрацията на IFN- γ от повторения на епруетки за вземане на кръв QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Шест аликовти от една кръвна проба от едни и същи участници с потвърдена туберкуозна инфекция бяха пуснати в 6 повтарящи се епруетки за вземане на кръв от по

една партида от двете епруветки QFT-Plus (TB1 и TB2). Тестването беше извършено при 13 участници. %CV е изчислен за всеки донор и за всички донори, за да се получи среден %CV, както е показано в Таблица 5.

Таблица 5. %CV за средната стойност, стандартното отклонение, минимума, медианата и максимума във всяка епруветка QFT-Plus TB Blood Collection Tube при положителни за туберкулоза участници.

QFT-Plus Tube	Размер на аликвотната част	Средна стойност (%CV)	Стандартно отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Резултатите показват, че средният %CV за TB1 и TB2 е ~13%, което отговаря на критериите за приемане <30% и демонстрира повторяемост в рамките на партидата.

Граница на празна проба (Limit of Blank, LoB)

Беше оценена границата на празна проба (Limit of Blank, LoB) за анализа QFT-Plus. Два репликата, всеки от 14 отделни проби от нормални човешки плазмени проби (като празни проби), бяха тествани с 2 партиди QFTPlus ELISA от 3 оператора в 3 дни на тестване, по един оператор на ден на тестване за общо 84 репликата от всяка партида от набора ELISA. Стойностите на LoB (IU/mL) за партидите от 2 комплекта ELISA бяха изчислени отделно, както е показано в Таблица 6.

Таблица 6. Стойности на LoB (IU/mL) за 2 партиди от набора QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	Изчислена LoB (IU/ml)
Набор 1	0,030
Набор 2	0,040

По-голямата стойност на LoB от 0,040 IU/mL в двете партиди на набора QFT-Plus ELISA kit, беше отчетена като крайна стойност на LoB.

Граница на откриване (Limit of Detection, LOD)

Беше оценена границата на откриване (Limit of Detection, LoD) за анализа QFT-Plus. Чрез комбиниране на 14 отделни плазмени проби с човешка плазма беше генерирана туберкулозна сборна проба. Всеки от трите оператора приготви стандартен референтен IFN- γ разтвор при 1,0 IU/mL, разреден в буфер. Направени бяха серии от разреждания с 8 концентрации. Проучването е проведено в продължение на 3 дни от 3 редуващи се оператори, използвайки 2 партиди с набори QFT-Plus ELISA kit. За всеки ден на изпитване бяха тествани по 5 репликата от всяка концентрация във всеки набор от серийни разреждания за общо 45 репликата за всяко разреждане на концентрацията на IFN- γ за всяка партида от набора QFT-Plus ELISA kit. Стойността на LoD за всяка от тестваните партиди от набора QFT-Plus ELISA kit беше изчислена отделно, както е показано в Таблица 7.

Таблица 7. Изчислени стойности на LoD (IU/mL) за 2 партиди от набора QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	Вероятност	Изчислена концентрация (IU/ml)	Долна 95% доверителна граница за оценка	Горна 95% доверителна граница за оценка
Набор 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Набор 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Интерфериращи вещества

Проведено е проучване за определяне на ефектите на потенциално интерфериращи вещества върху ефективността на QFT-Plus ELISA за откриване на IFN- γ . Интерферентите, включени в това проучване, са: триглицериди (общо), хемоглобин, белтък (общ серум), билирубин (конюгиран), билирубин (неконюгиран), абакавир сулфат, циклоспорин и преднизолон. Пет плазмени сборни проби с известни концентрации на IFN- γ бяха приготвени с помощта на различни интерферентни концентрации. Базовото ниво на IFN- γ в сборната проба беше подготвено с предварително определено налично количество IFN- γ (приблизително 0,21, 0,45 и 1,4 IU/mL). След това тази сборна проба беше използвана за подготовка на интерферентните сборни проби. Тестваните концентрации на интерферентни вещества са 0 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL и 20 mg/dL. Целевите интерферентни концентрации се основават на референтни интервали, патологични

стойности, терапевтични диапазони и токсични диапазони или според препоръките на продавача или общо приетите клинични нива. Бяха тествани шест репликата за всяко ниво на концентрация на интерферентна проба. За всяка концентрация на пробата беше извършен – тест с две проби, сравнявайки разликата със средната стойност на \log_{10} (IU/mL) на първичното интерферентно ниво в сравнение с контролата (т.е. ниво без интерференция), както е показано в Таблицы 8 и 9. Изчислената разлика в отговора в средния диапазон, заедно със съответните двустранни 95% доверителни интервали и р-стойността също бяха отчетени.

Таблица 8. Log₁₀ IU/mL: Обобщена таблица на Т-теста за разликите в средните стойности между контролното и първичното интерферентно ниво за всяко ниво на концентрация на интерферент и IFN- γ .

Интерферентна	Интерферентно ниво	Концентрация на пробата (IU/ml)	Вариации	Средна разлика	Долна граница на 95% CI	Горна граница на 95% CI	P-стойност	Успешен
Триглицериди	Високо	1,4	Равни	0,019	-0,040	0,077	0,491	Да
		0,45	Равни	0,004	-0,022	0,030	0,732	Да
		0,21	Равни	0,006	-0,035	0,047	0,759	Да
Хемоглобин	Високо	1,4	Равни	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Да
		0,45	Равни	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Да
		0,21	Равни	0,000	-0,034	0,035	0,980	Да
Белтък	Високо	1,4	Равни	0,004	-0,034	0,042	0,836	Да
		0,45	Равни	0,001	-0,38	0,040	0,962	Да
		0,21	Равни	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Да
Билирубин (конюгиран)	Високо	1,4	Равни	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Да
		0,45	Равни	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Да
		0,21	Равни	-0,014	0,074	0,046	0,625	Да
Неконюгиран билирубин	Високо	1,4	Равни	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Да
		0,45	Равни	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Да
		0,21	Равни	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Да
Абакавир	Високо	1,4	Равни	0,008	-0,025	0,041	0,601	Да
		0,45	Равни	0,012	-0,019	0,044	0,412	Да
		0,21	Равни	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Да

Интерферентна	Интерферентно ниво	Концентрация на пробата (IU/ml)	Вариации	Средна разлика	Долна граница на 95% CI	Горна граница на 95% CI	P-стойност	Успешен
Циклоспорин	Високо	1,4	Равни	0,014	-0,020	0,047	0,383	Да
		0,45	Равни	0,005	-0,035	0,045	0,773	Да
		0,21	Равни	0,024	-0,008	0,056	0,131	Да
Преднизолон	Високо	1,4	Равни	0,017	-0,017	0,050	0,293	Да
		0,45	Равни	0,000	-0,036	0,036	0,979	Да
		0,21	Равни	0,015	-0,035	0,065	0,524	Да

Таблица 9. Log10 IU/mL: Обобщена таблица на Т-теста за разликите в средните стойности между контролното и високото интерферентно ниво за всяко ниво на концентрация на интерферент и IFN-γ

Интерферентна	Интерферентно ниво	Концентрация на пробата (IU/ml)	Вариации	Средна разлика	Долна граница на 95% CI	Горна граница на 95% CI	P-стойност	Успешен
Триглицериди	Високо	1,4	Равни	0,053	-0,004	0,110	0,063	Да
		0,45	Равни	0,039	-0,021	0,058	<0,001	Да
		0,21	Равни	0,034	-0,002	0,071	0,061	Да
Хемоглобин	Високо	1,4	Равни	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Да
		0,45	Равни	0,016	-0,007	0,040	0,152	Да
		0,21	Равни	0,014	-0,030	0,059	0,489	Да
Белтък	Високо	1,4	Равни	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Да
		0,45	Равни	0,000	-0,046	0,046	0,992	Да
		0,21	Равни	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Да
Билирубин (конюгиран)	Високо	1,4	Равни	0,001	-0,046	0,048	0,961	Да
		0,45	Равни	0,012	-0,043	0,067	0,639	Да
		0,21	Равни	0,015	-0,044	0,074	0,586	Да
Неконюгиран билирубин	Високо	1,4	Равни	0,015	-0,011	0,042	0,231	Да
		0,45	Равни	0,015	-0,023	0,052	0,411	Да
		0,21	Равни	0,012	-0,033	0,057	0,566	Да
Абакавир	Високо	1,4	Равни	0,013	-0,015	0,040	0,322	Да
		0,45	Равни	0,015	-0,014	0,044	0,283	Да
		0,21	Равни	0,008	-0,034	0,050	0,677	Да

Интерферентна	Интерферентно ниво	Концентрация на пробата (IU/ml)	Вариации	Средна разлика	Долна граница на 95% CI	Горна граница на 95% CI	P-стойност	Успешен
Циклоспорин	Високо	1,4	Равни	0,002	-0,019	0,024	0,816	Да
		0,45	Равни	0,007	-0,030	0,043	0,682	Да
		0,21	Равни	0,015	-0,007	0,038	0,155	Да
Преднизолон	Високо	1,4	Равни	0,007	-0,016	0,030	0,518	Да
		0,45	Равни	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Да
		0,21	Равни	0,021	-0,025	0,068	0,334	Да

Резултатите не показват значими разлики между първичното ниво на интерференция и контролата (ниво без интерференция) и за високото интерферентно ниво, с изключение на нивото на концентрация на триглицериди от 0,45 IU/mL. Средната разлика беше определена в рамките на +/- 2 стандартни отклонения. Това показва, че разликата е в рамките на очакваната вариабилност на анализа и че триглицеридите не оказват смущаващ ефект върху QFT-Plus ELISA.

Клинични работни характеристики

Клинична специфичност

Проведено е многоцентрово проучване за оценка на клиничната специфичност на QFT-Plus, включващо 733 участници в проучването, за които се е считало, че имат нисък риск от инфекция с *M. tuberculosis* или нямат рискови фактори за излагане на инфекция или заболяване. Рисковите фактори за излагане на туберкулоза са определени чрез стандартизирано проучване по време на тестването. Проучването е проведено в четири независими центъра, включително един в САЩ, два в Япония и един в Австралия. QFT-Plus беше сравнен с QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). В Таблица 3 е представено обобщение на данните за клиничната ефективност, стратифицирани по центрове на проучването и региони.

Резултатите от ефективността се основават на общия брой валидни тестове. Няма неопределени резултати.

Център	Брой	Положителен		Отрицателен		Неопределен		Специфичност (95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Съединени Щати									
(#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)
Япония									
(#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)
Общо за Япония	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85–99,52)	97,83% (315/322) (95,6–98,9)
Австралия									
(#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)

Фигура 3. Специфичност на QFT-Plus

Специфичността на QFT-Plus е 98,11% в САЩ, 97,83% в Япония и 95,48% в Австралия. Общата специфичност на QFT-Plus е 97,27% (713/733). Специфичността на QFT е 99,06% в САЩ, 98,76% в Япония и 95,98% в Австралия. Общата специфичност на QFT-Plus е 98,09% (719/733).

В Таблица 4 е показана разбивка на резултатите по видове туберкулозни антигени и комбинации от тях, за да се даде пример за очакваните резултати при популация с нисък риск.

Интерпретация основана на антиген за туберкулоза – Nil		QFT-Plus (положителен резултат от TB1 и/или TB2)*		Конкордантно положителни TB1 и TB2 (алтернативен анализ)†
IU/ml в	TB1	TB2		
Положителен	10	18	20	8
Отрицателен	723	715	713	725
Неопределен	0	0	0	0
Специфичност (95% CI)	–	–	97,3% (713/733) (95,8–98,2)	–
Отрицателна честота (95% CI)	98,6% (723/733) (97,5–99,3)	97,5% (715/733) (96,2–98,4)	–	98,9% (725/733) (97,9–99,5)

* Интерпретация основана на стойност на TB антигена – Nil >0,35 IU/ml в двете (TB1 и TB2) или в една от TB епруветките, която да отговаря на критериите за тълкуване, за да се определи QFT-Plus (TB1 или TB2) като положителен.

† Алтернативният анализ е представен само за информация.

Фигура 4. Специфичност на QFT-Plus от всяка епруетка с туберкулозен антиген.

При участници с нисък риск от заразяване с инфекция от туберкулоза общо 20 от 733 участници получиха положителен резултат. От тях само при 8 участници стойността е >0,35 IU/ml и в двете епруетки TB1 и TB2.

Сравнението на анализите QFT и QFT-Plus е извършено в проучвателната кохорта с нисък риск и показва общо съответствие от 97,5% (715/733) и процентно съвпадение на отрицателните резултати 98,3% (707/719).

Клинична чувствителност

Тъй като няма установен стандартен тест за ЛТБИ, заместител е микробиологичната посявка за *M. tuberculosis*, тъй като за инфекциите с туберкулоза е необходим предшественик на заболяването.

Проведено е многоцентрово проучване за оценка на клиничната чувствителност на QFT-Plus, включващо 434 участници в проучването, които са имали признаци и симптоми на активно заболяване от *M. tuberculosis*, потвърдени чрез култура и/или PCR, и не са били на лечение за туберкулоза или са били на лечение ≤14 дни преди вземането на кръв. Проучването е проведено в седем независими центъра, включително три в САЩ, три в Япония и един в Австралия. QFT-Plus беше сравнен с GIT.

В Таблица 5 е представено обобщение на данните за ефективността на клиничната чувствителност по центрове на проучването и държави. Резултатите от ефективността се основават на общия брой валидни тестове. Честотата на неопределените резултати за GIT и QFT-Plus е съответно 2,3 % (10/434) и 2,5 % (11/434).

Център	Брой	Положителен		Отрицателен		Неопределен		Чувствителност (n/N) (95% CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Съединени Щати									
(#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)
Общо за Съединените Щати	53	47	47	6	6	0	0	88,7% (47/53) (77,4–94,7)	88,7% (47/53) (77,4–94,7)
Япония									
(#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)
Общо за Япония	352	328	322	15	19	9	11	95,63% (328/343) (92,91–97,33)	94,43% (322/341) (91,5–96,4)
Австралия									
(#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)

Фигура 5. Резюме на резултатите от проучването за клинична чувствителност, стратифицирано по центрове, държави и общо

Имайте предвид, че анализът на Фигура 5 не включва неопределени резултати.

Чувствителността на QFT-Plus е 88,7 % в САЩ, 94,43 % в Япония и 100,0 % в Австралия. Общата чувствителност на QFT-Plus е 94,09% (398/423). Чувствителността на QFT е 88,7 % в САЩ, 95,63 % в Япония и 96,43 % в Австралия. Общата чувствителност на QFT е 94,81% (402/424).

В Таблица 6 е показана разбивка на резултатите по видове туберкулозни антигени и комбинации от тях, за да се даде пример за очакваните резултати при популация с потвърдена туберкулозна инфекция.

Интерпретация основана на антиген за туберкулоза – Nil IU/ml в	Tb1	Tb2	QFT-Plus (положителен резултат от Tb1 и/или Tb2)
Положителен	388	397	398
Отрицателен	32	26	25
Неопределен	14	11	11
Чувствителност (95% CI)	–	–	94% (398/423) (91,4–96,0)
Положителна честота* (95% CI)	92,4% (388/420) (89,4–94,6)	93,9% (397/423) (91,1–95,8)	–

* Изключване на неопределени стойности.

Фигура 6. Резултати от проучването за чувствителност на QFT-Plus по епруветка с туберкулозен антиген.

Сравнението на анализите GIT и QFT-Plus в кохорта с потвърдена с култура активна туберкулоза (кохорти за изследване на чувствителността) показва общо съответствие от 95,9% и положително процентно съвпадение на положителните резултати от 97,3% (391/402).

Представяне при лица с идентифицирани рискови фактори за МТВ инфекция (индивиди със смесен риск)

Кохорта от 601 лица със смесени рискови фактори за туберкулозна инфекция (напр. ХИВ позитивност, анамнеза за лечение на активна или латентна туберкулоза, експозиция на случай на активна туберкулоза, статут на HCW и т.н.) е оценена с тестовете QFT-GIT (=QFT) и QFT-Plus. Рисковите фактори бяха идентифицирани с помощта на стандартизирано проучване и индивидите не показаха симптоми, свързани с активна туберкулоза по време на набирането на участници. Демографските данни и рисковите фактори са представени във Фигура 7.

Общ брой участници (601)		Номер	Процент
Пол	Мъж	539	89,7%
	Жена	62	10,3%
Възраст (години)	Диапазон	18–70	–
	Средна	46,7	
Ваксиниран с BCG	Да	15	2,5%
	Не	586	97,5%
HIV позитивен или с положителен тест за HTLV вируси	Да	12	2,0%
	Не	589	98%
Предходно диагностициран с активна ТБ	Да	11	1,8%
	Не	590	98,2%
С положителен туберкулинов кожен тест (Tuberculin Skin Test, TST)/Манту тест за ТБ	Да	47	7,8%
	Не	554	92,2%
Бил е лекуван за активна или латентна ТБ	Да	35	5,8%
	Не	566	94,2%
Живял, работил или е бил доброволец (за повече от 1 месец) в затвор	Да	373	62,1%
	Не	228	37,9%
Живял работил или е бил доброволец (за повече от 1 месец) в подслон за бездомни	Да	525	87,4%
	Не	76	12,6%
Медицински работник	Да	8	1,3%
	Не	593	98,7%
Близък контакт с болен или с подозрение за наличие на активно ТБ заболяване	Да	9	1,5%
	Не	592	98,5%

Фигура 7. Демографски данни и фактори, свързани с риска от заразяване с туберкулоза, в смесена кохорта.

В тази популация 68/601 (11,3%) лица върнаха положителен резултат от QFT-Plus. От 68 участника с положителен QFT-Plus, общо 62 участника са били положителни както за епруветките TB1, така и за TB2, 2 участника са били положителни само за TB1 и 4 участника са били положителни само за TB2. Не са наблюдавани неопределени резултати (0/601).

QFT		Положителен (+)	Отрицателен (-)	Общо
	Положителен (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Отрицателен (-)	1*	532	533
	Общо	64	537	601

* Всичките 6 несъгласувани проби са имали нива на IFN-γ в епруветките с TB антиген, които са били близки до границата на анализа.

Фигура 8. Обобщение на ефективността: QFT-Plus срещу QFT при участници с известни рискови фактори за ЛТБИ.

Процентно съвпадение на положителните резултати (PPA) и процентно съвпадение на отрицателните резултати (NPA) между QFT и QFT-Plus са както следва:

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

Фигура 8 илюстрира ефективността на QFT-Plus в сравнение с QFT при ваксинирани с BCG участници в проучването.

QFT		Положителен (+)	Отрицателен (-)	Общо
	Положителен (+)	66	5	71
QFT-Plus	Отрицателен (-)	3	268	271
	Общо	69	273	342*

* Двама участници в проучването на чувствителността бяха изключени от анализа поради неопределени резултати

Фигура 9. Ефективността на QFT-Plus в сравнение с QFT при участници в проучването, ваксинирани с BCG (комбиниранни данни за чувствителност, специфичност и изследвани лица с ЛТБИ).

Получените PPA и NPA са както следва:

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

Клиничните работни характеристики бяха демонстрирани въз основа на систематичен преглед на литературата, проучвания на клиничното действие с показатели за клинично действие като чувствителност, специфичност, процентно съвпадение на положителните резултати (PPA), процентно съвпадение на отрицателните резултати (NPA), съответствие с други IGRA и (публикуван) опит, натрупан от рутинно диагностично тестване. Оценката на тези източници показва, че клиничните работни характеристики на теста QFT-Plus са адекватни за неговото предназначение.

6.4 Обобщение на данните за ефективността от други източници, ако е приложимо	Не е приложимо
6.5 Цялостно обобщение на ефективността и безопасността	По отношение на безопасността, цялостната оценка на съотношението полза/риск, базирана на систематичен преглед на литература и базата данни, дейности за оценка на риска (оценка на медицинския риск, производствени и потребителски рискове), дейности за бдителност, провеждани от QIAGEN, и опит, натрупан от рутинни диагностични тестове, подкрепя благоприятното съотношението полза-риск за теста QFT-Plus и е адекватно по отношение на настоящото състояние на техниката.
6.6 Текущо или планирано проследяване на резултатите след пускане на пазара	<p>Въз основа на плътността и валидността на наличните аналитични и клинични данни понастоящем няма открити въпроси за QFT-Plus. На базата на събрани доказателства, които показват, че тестът QFT-Plus отговаря на изискванията за оценка на ефективността; анализът се счита за безопасен и ефективен за предназначението му и не остават приемливи остатъчни рискове, беше направено заключението, че в момента не са необходими дейности по проследяване на ефективността след пускане на пазара (PMPF) за това изделие.</p> <p>От QIAGEN са внедрили и поддържат програми за наблюдение, които рутинно проследяват клиничните работни характеристики и безопасността на продукта. Това включва проактивно събиране и оценка на безопасността, ефективността, научни данни и преоценка на съотношението полза-риск. Данните след пускането на пазара се събират от различни източници, като например клиничен опит на изделието при рутинна употреба, обратна връзка от потребители/дистрибутори/вносители, тенденции, скрининг на подходяща публикувана техническа и научна литература или данни за качеството. Освен това се оценяват докладите за безопасност и нежелани събития.</p>
7. Метрологична проследимост на зададените величини	
7.1 Обяснение на мерната единица, ако е приложимо	Информацията и инструкциите, предоставени от производителя, са лесни за разбиране и прилагане от предвидения потребител, за правилно тълкуване на резултата, предоставен от изделието, и за избягване на подвеждаща информация.

QFT-Plus Analysis Software може да се използва за анализиране на необработените данни и изчисляване на резултатите. Той е достъпен на www.QuantiFERON.com. Уверете се, че използвате най-актуалната версия на QFT-Plus Analysis Software.

Софтуерът извършва оценка за контрол на качеството на анализа, генерира стандартна крива и предоставя резултат от теста за всеки индивид.

Софтуерът отчита всички концентрации по-големи от 10 IU/ml като „> 10“, тъй като тези стойности са извън валидирания линеен диапазон на ELISA.

Като алтернатива на използването на QFT-Plus Analysis Software резултатите могат да бъдат определени и по следния метод.

Генериране на стандартна крива и стойности на аликвотната част

Ако не се използва QFT-Plus Analysis Software

Определянето на стандартната крива и стойностите на аликвотната част в IU/ml изисква програма за електронни таблици (като например Microsoft® Excel®), ако не се използва софтуерът QFT-Plus.

Чрез програма за електронни таблици:

1. Определете средните стойности на OD на репликатите на стандарта на набора за всяка плака.
2. Създайте $\log(e) - \log(e)$ стандартна крива чрез нанасяне на $\log(e)$ на средната OD (оста y) спрямо $\log(e)$ на концентрацията на IFN- γ на стандартите в IU/ml (оста x), като пропуснете нулевия стандарт от тези изчисления. Изчислете най-добрата линия за стандартната крива чрез регресионен анализ.
3. Използвайте стандартната крива за определяне на концентрацията на IFN- γ (IU/ml) за всяка от тестовите плазмени аликвотни части, като използвате OD стойността за всяка аликвотна част.
4. Тези изчисления могат да се извършват с помощта на софтуерните пакети, налични с четците за микроплаки, и стандартна електронна таблица или статистически софтуер (като Microsoft Excel). Препоръчва се тези пакети да се използват за изчисляване на регресионния

	<p>анализ, коефициента на вариация (coefficient of variation, % CV) за стандартите и коефициента на корелация (r) на стандартната крива.</p> <p>Стойностите на IFN-γ (в IU/ml) за епруветки TB1, TB2 и Mitogen се коригират за фон чрез изваждане на стойността в IU/ml, получена за съответната контрола Nil. Тези коригирани стойности се използват за интерпретация на резултатите от теста.</p> <p><u>Качествен контрол на теста</u></p> <p>Точността на резултатите от теста зависи от генерирането на точна стандартна крива. Поради това резултатите, базирани на стандартите, трябва да се проверят, преди резултатите от теста на аликвотната част да могат да бъдат интерпретирани.</p> <p>За да е валиден ELISA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Средната стойност на OD за Стандарт 1 трябва да е $\geq 0,600$. • %CV за стойностите на копията на стандарт 1 и стандарт 2 трябва да е $\leq 15\%$. • Стойностите на OD на копията на Стандарт 3 и Стандарт 4 не трябва да се различават с повече от 0,040 единици оптична плътност от тяхната средна стойност. • Коефициентът на корелация (r), изчислен от средните стойности на абсорбция на стандартите, трябва да е $\geq 0,98$. • Ако горепосочените критерии не са удовлетворени, работният цикъл е невалиден и трябва да се повтори. • Средната стойност на OD за нулевия стандарт (зелен разреждател) трябва да е $\leq 0,150$. Ако средната стойност на OD е $> 0,150$, трябва да се провери процедурата за промиване на плаката. <p>QFT-Plus Analysis Software изчислява и докладва тези параметри за качествен контрол.</p>
<p>7.2 Идентификация на приложените референтни материали и/или еталонни измервателни процедури от по-висок</p>	<p>QFT-Plus ELISA използва рекомбинантен човешки IFN-γ стандарт, който е анализиран спрямо референтен IFN-γ продукт (NIH реф.: Gxg01-902-535).</p>

<p>порядък, използвани от производителя за калибриране на изделието</p>	
<p>8. Предложен профил и обучение за потребителите</p>	
<p>8.1 Предложен профил и обучение за потребителите</p>	<p>Този набор е предназначен за професионална употреба.</p> <p>Продуктът трябва да се използва само от персонал, специално инструктиран и обучен в техниките за добри лабораторни практики и който е запознат с тази технология.</p> <p>Продуктът трябва да се използва само от персонал, специално инструктиран и обучен в техниките за добри лабораторни практики и който е обучен да извършва този анализ.</p>

Хронология на редакциите

Номер на редакцията на SSP	Дата на издаване	Промяна на описанието	Редакция, потвърдена от нотифицирания орган
01	Февруари 2023 г.	Генериране на документ	<input checked="" type="checkbox"/> Да Език за валидиране: Английски <input type="checkbox"/> Не (приложимо само за клас C (IVDR, член 48 (7)), за който SSP все още не е валидиран от нотифицирания орган)
02	Февруари 2024 г.	Прехвърляне към нов формуляр съгласно MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Да Език за валидиране: Английски <input type="checkbox"/> Не (приложимо само за клас C (IVDR, член 48 (7)), за който SSP все още не е валидиран от нотифицирания орган)