



Febrero de 2024

Resumen de seguridad y rendimiento del QuantiFERON® - TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Versión 1

IVD

Para uso diagnóstico in vitro

Para su uso con QuantiFERON® -TB Gold Plus Blood Collection Tubes

CE0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemania

R2 **MAT**

Resumen de seguridad y rendimiento

Este resumen de seguridad y rendimiento (SSP) está diseñado para proporcionar acceso público a un resumen actualizado de los principales aspectos de la seguridad y el rendimiento del dispositivo.

No se ha concebido el SSP para que reemplace las instrucciones de uso como documento principal con la idea de garantizar el uso seguro del dispositivo, ni para proporcionar sugerencias diagnósticas ni terapéuticas a los usuarios previstos.

La siguiente información se ha diseñado para usuarios profesionales.

Revisión del documento: Rev. 02

Fecha de publicación: Febrero de 2024, Rev. 02

Número de referencia del fabricante para el SSP: n/a

| 1. Identificación del dispositivo e información general | |
|--|--|
| 1.1 Nombres comerciales del producto | <p>Cuarta generación de la tecnología 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 (25 unidades)</p> <p>622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>622222 QFT-Plus Single Patient Pack (paquete de 10)</p> <p>623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25 unidades)</p> <p>623526 QFT-Plus HA Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen)</p> <p>623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (paquete de 10)</p> |
| 1.2 Nombre y dirección del fabricante | <p>QIAGEN GmbH</p> <p>QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Alemania</p> |
| 1.3 Número único de registro (Single Registration Number, SRN) del fabricante | DE-MF-000004949 |
| 1.4 UDI-DI básico | <p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p> |
| 1.5 Texto/descripción de la nomenclatura europea de productos sanitarios (European Medical Device Nomenclature, EMDN) | <p>Código EMDN (5.º nivel): W01050107, MICOBACTERIAS GÉNERO + ESPECIE (QFT ELISA)</p> <p>Código EMDN (5.º nivel): W05010101, PRODUCTOS DE RECOGIDA DE SANGRE VENOSA O ARTERIAL (QFT Tubes)</p> |

| | |
|---|--|
| 1.6 Clase de riesgo del producto | Clase C |
| 1.7 Indicación de si es un producto para diagnóstico analítico inmediato y/o un diagnóstico complementario | QuantiFERON®TB Gold Plus no es un dispositivo para diagnóstico analítico inmediato ni una prueba de diagnóstico complementario. |
| 1.8 Año en que se publicó el primer certificado en el Reglamento (UE) 2017/746 que cubría el producto | Se ha certificado QuantiFERON-TB Gold Plus conforme al Reglamento de la UE 2017/746 en 2023. |
| 1.9 Representante autorizado si procede; nombre y SRN | No aplicable |
| 1.10 Organismo notificado y número de identificación único (Single Identification Number, SIN) | TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Alemania TÜV: 0197 |
| 2. Uso previsto del producto | |
| 2.1 Finalidad prevista | QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) es un ensayo de diagnóstico <i>in vitro</i> que utiliza un combinado de péptidos que simula la actividad de las proteínas ESAT-6 y CFP-10 para estimular células en sangre total heparinizada. La detección de interferón gamma (IFN- γ) mediante el ensayo de inmunoenzimático de adsorción (ELISA) sirve para detectar reacciones <i>in vitro</i> a estos antígenos peptídicos vinculadas a la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . |

| | |
|--|--|
| | <p>QFT-Plus es una prueba indirecta destinada a detectar la infección por <i>M. tuberculosis</i> (incluida la enfermedad) y está destinada a utilizarse conjuntamente con la evaluación de riesgos, radiografías y otras evaluaciones médicas y diagnósticas.</p> |
| <p>2.2 Indicaciones y poblaciones destinatarias</p> | <p>Siempre que sea factible, es deseable llevar a cabo pruebas de la ILT para identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar TB activa, de modo que se pueda considerar el tratamiento preventivo de la TB. En función de las recomendaciones de la OMS: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), las pruebas de la ILT son obligatorias para los grupos de alto riesgo, incluidos, entre otros, los contactos domésticos mayores de 5 años, los pacientes con silicosis, los que reciben hemodiálisis, los que están en tratamiento con agentes anti-FNT, los que se preparan para un trasplante, así como otros grupos de riesgo de acuerdo con las directrices nacionales.</p> |
| <p>2.3 Limitaciones y/o contraindicaciones</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Los resultados del análisis QFT-Plus deben completarse con la historia epidemiológica del individuo, estado físico actual y otras pruebas médicas. • Los sujetos que presentan valores Nil superiores a 8 UI/ml se clasifican como "indeterminados" porque las reacciones a los antígenos de TB superiores en un 25 % se consideran fuera de los límites de medición del ensayo. • El valor predictivo de un resultado de QFT-Plus positivo en el diagnóstico de la infección por <i>M. tuberculosis</i> depende de la probabilidad de infección, que se evalúa mediante hallazgos epidemiológicos, diagnósticos, de datos extraídos de la anamnesis, etcétera. • El diagnóstico de la ILT requiere que se excluya la enfermedad tuberculosa mediante una evaluación médica que incluya una evaluación de las pruebas médicas y diagnósticas actuales de la enfermedad, según se indique. |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • El resultado negativo debe considerarse junto con los datos extraídos de la anamnesis y médicos del sujeto relacionados con la probabilidad de contraer infección por <i>M. tuberculosis</i> y el posible riesgo de progresión de la tuberculosis, particularmente en sujetos con una función inmunitaria deteriorada. • Pueden producirse resultados poco fiables o indeterminados debido a que no se sigan los pasos del procedimiento descrito en el prospecto. <ul style="list-style-type: none"> o Transporte/manipulación incorrectos de las muestras de sangre. o Niveles elevados de IFN-γ en circulación o presencia de anticuerpos heterófilos. o Se han superado los tiempos validados de la sangre desde la extracción de la muestra hasta la incubación. |
| <h3>3. Descripción del producto</h3> | |
| <h4>3.1 Descripción del producto, incluidas las condiciones de uso del mismo</h4> | <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) es un ensayo de diagnóstico <i>in vitro</i> que utiliza un combinado de péptidos que simula la actividad de las proteínas ESAT-6 y CFP-10 para estimular células en sangre total heparinizada. La detección de interferón γ (IFN-γ) mediante el ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA) sirve para detectar reacciones <i>in vitro</i> a estos antígenos peptídicos vinculadas a la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>QFT-Plus es una prueba indirecta destinada a detectar la infección por <i>M. tuberculosis</i> (incluida la enfermedad) y está destinada a utilizarse conjuntamente con la evaluación de riesgos, radiografías y otras evaluaciones médicas y diagnósticas.</p> <p>Este kit se ha diseñado para uso profesional. El ensayo QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) está concebido para que lo use personal cualificado en entornos de laboratorio profesionales o un flebotomista cualificado.</p> <p>La prueba QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) es la cuarta generación de tecnología de análisis QuantiFERON-TB que valora las respuestas celulares mediante la medición cuantitativa del IFN-γ en una muestra de sangre total. La prueba cualitativa QFT-Plus mide la reacción inmunitaria celular (RIC) ante antígenos peptídicos que simulan ser proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6 y CFP-10, no aparecen en ninguna cepa de la BCG ni en la mayoría de</p> |

las micobacterias no tuberculosas, a excepción de *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*. Las personas infectadas por organismos del complejo *M. tuberculosis* suelen tener en la sangre linfocitos capaces de reconocer a este y otros antígenos micobacterianos. Este proceso de reconocimiento implica la generación y secreción de la citocina IFN- γ . La detección y posterior cuantificación de IFN- γ constituyen la base de esta prueba.

Los QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes están previstos para la recogida, el almacenamiento, la incubación, la estimulación y el transporte de sangre humana.

El ensayo cualitativo QFT-Plus emplea tubos especializados de recogida de sangre que contienen antígenos peptídicos que simulan la actividad de las proteínas de *M. tuberculosis*, las cuales se utilizan para la recogida de sangre total. La sangre se extrae en los tubos y se incuba entre 16 y 24 horas. Posteriormente se retira el plasma para determinar si se ha producido IFN- γ como reacción a los antígenos peptídicos.

Se recoge sangre total en cada uno de los QFT-Plus Blood Collection Tubes, que incluye un tubo Nil, un tubo TB1, un tubo TB2 y un tubo Mitogen. De forma alternativa, puede extraer la sangre en un tubo de recogida de sangre con heparina de litio o de sodio como anticoagulante y, a continuación, transferirla a los QFT-Plus Blood Collection Tubes.

El uso del software con el producto es opcional.

El software evalúa el control de calidad del ensayo, genera una curva estándar y proporciona un resultado de la prueba para cada sujeto.

El software informa acerca de todas las concentraciones superiores a 10 UI/ml como ">10", ya que dichos valores no corresponden al intervalo lineal validado de ELISA.

| | |
|---|--|
| <p>3.2 En caso de que el producto sea un kit, descripción de los componentes (incluido el estado reglamentario de los componentes, por ejemplo, IVD, productos sanitarios y cualquier UDI-DI básico)</p> | <p>QFT-Plus ELISA se vende tanto en un kit biplaca con componentes como en un paquete de laboratorio de referencia que contiene 20 placas y componentes.</p> <p>Los QFT-Plus BCT se venden en paquetes de 200 tubos (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 y 50 tubos Mitogen), 100 tubos (25 de cada tipo de tubo), o bien en paquetes de paciente individuales (10 paquetes individuales que contienen cada uno 1 Nil, 1 TB1, 1 TB2 y 1 tubo Mitogen). Los QFT-Plus BCT de alta altitud están disponibles también en las configuraciones indicadas anteriormente.</p> <p>Descripción de los componentes del producto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiras para microplaca (12 × 8 pocillos) • Estándar de IFN-γ, liofilizado • Diluyente verde • Conjugado concentrado 100x, liofilizado • Tampón de lavado, concentrado 20x • Solución enzimática de sustrato • Solución enzimática de parada |
| <p>3.3 Mención a previas generaciones o variantes del producto si existen y descripción de las diferencias</p> | <p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) es un ensayo de 3.ª generación, un ensayo de tres tubos que contiene péptidos diseñados para estimular solo linfocitos CD4 específicos de MTB.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil: control negativo 2. Antígeno de TB: principalmente detecta las respuestas de los linfocitos CD4 específicos de MTB 3. Mitogen: control positivo <p>El ensayo QFT-Plus emplea una combinación patentada de péptidos diseñados para contraindicaciones y actividad. QFT Plus es un ensayo de cuatro tubos que consta de dos tubos de TB para detectar la respuesta celular específica de MTB:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil: control negativo 2. TB1: detecta principalmente la respuesta de los linfocitos CD4 específicos de MTB 3. TB2: optimización para la detección de respuestas de los linfocitos CD4 y CD8 específicos de MTB 4. Mitogen: control positivo |

| | |
|---|--|
| 3.4 Descripción de los accesorios que deben usarse en combinación con el producto | No aplicable: QFT-Plus es un ensayo independiente. |
| 3.5 Descripción de cualquier otro producto y artículo que deba usarse en combinación con el producto | No aplicable: QFT-Plus es un ensayo independiente. |
| 4. Referencia a cualquier normativa armonizada y EC aplicadas | |
| 4 Normas armonizadas y especificaciones comunes (EC) aplicadas | <p>Se han observado las normas armonizadas pertinentes para sustentar la evaluación del rendimiento aplicable al QFT-Plus.</p> <p>Normas armonizadas (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Evaluación del rendimiento de los productos sanitarios para diagnóstico in vitro • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Productos sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios) • EN ISO 17511:2021 Productos sanitarios para el diagnóstico in vitro. Requisitos para establecer la trazabilidad metrológica de los valores asignados a calibradores, materiales de control veraces y muestras humanas • EN ISO 18153:2003 Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Medición de magnitudes en muestras biológicas. Trazabilidad metrológica de los valores para concentración catalítica asignados a calibradores y materiales de control • EN ISO 23640:2015 Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico in vitro • EN ISO/DIS 20916 Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Estudios de rendimiento clínico con muestras de seres humanos. Buenas prácticas de estudio |

| | |
|--|---|
| | <p>Estándares (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Evaluación del rendimiento de la precisión de los métodos de medición cuantitativa • CLSI EP06-A Evaluación de la linealidad de los procedimientos de medición cuantitativa • CLSI EP07-A2 Pruebas de intervención en química clínica • CLSI EP12-A2 Protocolo de usuario para la evaluación del rendimiento de la prueba cualitativa • CLSI EP17-A2 Evaluación de la capacidad de detección para procedimientos de medición en laboratorio clínico • CLSI EP24-A2 Evaluación de la precisión diagnóstica de las pruebas de laboratorio mediante curvas de análisis de curvas operativas de rendimiento (ROC) • CLSI EP-25-A Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico in vitro |
| <p>5. Riesgos y advertencias</p> | |
| <p>5.1 Riesgos residuales y efectos no deseados</p> | <p>Los riesgos se han reducido en la medida de lo posible y se consideran aceptables. Las instrucciones de uso (“Advertencias y precauciones” y “Limitación”) advierten de los riesgos residuales y de las precauciones necesarias para mantenerlos bajo control. Los actuales riesgos residuales son aceptables.</p> <p>La información y las instrucciones suministradas por el fabricante son fáciles de entender y aplicar para el usuario previsto, para interpretar correctamente el resultado proporcionado por el producto y para evitar información engañosa.</p> <p>Los resultados del análisis QFT-Plus deben emplearse junto con la evaluación de riesgos, la radiografía y otras evaluaciones médicas y diagnósticas.</p> <p>Los sujetos que presentan valores Nil superiores a 8 UI/ml se clasifican como “indeterminados” porque las reacciones a los antígenos de CMV superiores en un 25 % se consideran fuera de los límites de medición del ensayo.</p> |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Un resultado negativo del QFT-Plus no descarta la posibilidad de una infección por <i>M. tuberculosis</i> o de que se padezca tuberculosis: los falsos negativos pueden deberse a la etapa de la infección en que se encuentre el paciente (p. ej., si la muestra se ha obtenido antes de que se desarrolle la respuesta celular inmunitaria), a enfermedades asociadas que afecten al mecanismo inmunitario, a una incorrecta manipulación de los tubos de recogida de sangre después de la venopunción, a una realización errónea del ensayo o a otras variables inmunológicas. <p>Los resultados no fiables o indeterminados pueden deberse a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se siguen los pasos descritos en este prospecto. • Transporte/manipulación incorrectos de las muestras de sangre • Existen volúmenes elevados de IFN-γ en circulación o hay anticuerpos heterófilos. • Se han superado los tiempos validados de la sangre desde la extracción de la muestra hasta la incubación. |
| <p>5.2 Advertencias y precauciones</p> | <p>No utilice el kit si algún frasco de reactivo muestra signos de estar dañado o perder líquido.</p> <p>Importante: Inspeccione los viales antes de utilizarlos. No utilice viales de conjugado o de estándar de IFN-γ que muestren signos de daños o en los que el sello de goma no esté intacto. No utilice viales rotos. Adopte las precauciones de seguridad apropiadas para eliminar los viales de forma segura. Recomendación: Use un destaponador de viales para abrir los viales de conjugado o de estándar de IFN-γ a fin de minimizar el riesgo de lesiones producidas por las tapas metálicas de rosca.</p> <p>Si sospecha que los QFT-Plus Blood Collection Tube(s) están dañados o que la esterilización se ha visto comprometida, póngase en contacto con el servicio técnico de QIAGEN.</p> |

Algunos reactivos del QFT-Plus incorporan timerosal, a modo de conservante. Puede resultar tóxico ingerido, inhalado o en contacto con la piel. Cuando trabaje con productos químicos, use siempre una bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección adecuados. Para obtener más información, consulte las hojas de datos sobre seguridad (Safety Data Sheet, SDS) correspondientes, disponibles en línea en el cómodo y compacto formato PDF para su visualización e impresión, en www.qiagen.com/safety.

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Contiene: ácido sulfúrico. ¡Advertencia! Puede ser corrosivo para los metales. Provoca irritación cutánea. Provoca irritación ocular grave. Usar guantes protectores/indumentaria protectora y protección para los ojos/la cara.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution: ¡Advertencia! Causa irritación leve de la piel. Usar guantes protectores/indumentaria protectora y protección para los ojos/la cara.

QuantiFERON Green Diluent:

Contiene: tartrazina. ¡Advertencia! Puede provocar una reacción alérgica en la piel. Usar guantes protectores/indumentaria protectora y protección para los ojos/la cara.

- El estándar reconstituido del kit puede conservarse durante 3 meses como máximo si se almacena a una temperatura de entre 2 y 8 °C. Fíjese en la fecha de reconstitución del estándar del kit.

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • El conjugado 100x concentrado reconstituido debe volver a almacenarse a una temperatura comprendida entre 2-8 °C y también debe utilizarse durante los 3 meses siguientes. Fíjese en la fecha de reconstitución el conjugado. • El conjugado listo para el uso debe utilizarse en las 6 horas siguientes a su preparación. • El tampón de lavado listo para el uso puede almacenarse a temperatura ambiente un máximo de 2 semanas. |
| 5.3 Otros aspectos relevantes de la seguridad, incluido un resumen de cualquier Acción Correctiva de Seguridad en Campo (FSCA, incluido FSN), si procede | <p>No ha habido Acciones Correctivas de Seguridad en Campo para QFT TB Plus. No se han identificado nuevos peligros para este producto.</p> |
| 6. Resumen de la evaluación de rendimiento y seguimiento del rendimiento posterior a la comercialización (PMPF) | |
| 6.1 Resumen de la validez científica del producto | <p>El ensayo QFT-Plus, incluidas las generaciones anteriores, mide la producción de IFN-γ mediante linfocitos específicos de MTB para identificar respuestas in vitro a los antígenos que se asocian con la infección por MTB. A continuación se resumen los fundamentos científicos de QFT-Plus, que relacionan la producción del analito IFN-γ mediante linfocitos tras la exposición a antígenos de MTB con la detección de la afección clínica, la infección por MTB (IT).</p> <p>Las recomendaciones nacionales e internacionales actuales reconocen la importancia crítica del cribado de la IT como factor clave para la reducción y eliminación de la incidencia de la tuberculosis. Dado que la IT no es un estado infeccioso, solo puede detectarse mediante métodos</p> |

inmunológicos indirectos. Los dos métodos principales para el diagnóstico de la ILT son las pruebas cutáneas de la tuberculina (PT) y las pruebas de ensayo de liberación de interferón γ (IGRA) [Informe mundial acerca de la tuberculosis de la OMS 2023

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

QFT-Plus es el IGRA para diagnóstico de la IT más reconocido en el mundo. Numerosas publicaciones demuestran su excelente rendimiento en grupos de alto riesgo y, en octubre de 2023, se habían utilizado más de 100 millones de pruebas en todo el mundo. En concreto, se observó el excelente rendimiento (alta sensibilidad y especificidad) de QFT-Plus en los principales grupos de alto riesgo, incluidos los niños, las personas que viven con el VIH, las que reciben tratamiento inmunodepresor, los inmigrantes, los contactos activos con la tuberculosis, etc. [1, 2, 3, 4]. El excelente rendimiento de QFT-Plus en varios grupos de alto riesgo, incluidos los niños, se ha confirmado en estudios originales, así como en revisiones sistemáticas y narrativas [5].

QFT-Plus ha sido recomendado tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2020, OMS, M3 2021, OMS, M5, 2022) [6,7,8] como por los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC), así como por el European centre for Disease Control (Centro Europeo para el Control de Enfermedades, ECDC) [9]. Las recomendaciones de los organismos internacionales se basaron en múltiples publicaciones, incluidos documentos originales y revisiones sistemáticas que demostraban el excelente rendimiento de QFT-Plus en diversas poblaciones, incluidos los grupos de riesgo definidos por la OMS para la infección por tuberculosis y la reactivación de la tuberculosis.

Los estudios publicados demuestran que el ensayo QFT-Plus tiene una mayor sensibilidad en contactos domésticos y en personas inmunodeprimidas (VIH, artritis reumatoide, ancianos y personas con recuentos bajos de linfocitos CD4), y han mostrado una especificidad no inferior a QFT-GIT (generación anterior) [10, 11].

| | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. <i>Eur Respir J.</i> 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. <i>J Infect Chemother.</i> 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. <i>Lancet Infect Dis.</i> 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. <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 [la publicación corregida aparece en <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 |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840.</p> <p>11. Sotgiu, G., L. Saderi, E. Petruccioli, S. Aliberti, A. Piana, L. Petrone, and D. Goletti. 2019. 'QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis', <i>J Infect</i>, 79: 444-53.</p> |
| <p>6.2 Resumen de los datos de rendimiento del producto equivalente, si procede</p> | <p>No aplicable</p> |
| <p>6.3 Resumen de los datos de rendimiento de los estudios realizados del producto antes de la marca CE</p> | <p>A continuación, se proporciona un resumen de los estudios de rendimiento clínico y analíticos:</p> <p>Corte del ensayo Se determinó el valor de corte del ensayo QFT-Plus con los datos de 216 sujetos que no presentaban factores de riesgo identificados de la exposición a TB, que habían sido vacunados con BCG y se suponía que estaban libres de infección, y 118 sujetos con infección por <i>M. tuberculosis</i> confirmada mediante cultivo. Los datos de sensibilidad y especificidad se combinaron y analizaron mediante el análisis de la curva operativa de rendimiento (ROC, Receiver Operator Characteristic). Los datos de sensibilidad y especificidad analizados con el análisis ROC demostraron que el valor de corte óptimo de ELISA era 0,35 UI/ml (consulte la figura 1, tabla 1).</p> |

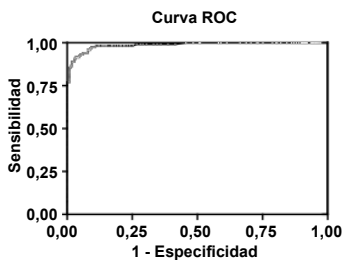


Figura 1. Curva ROC para las respuestas de ESAT-6 o CFP-10

Tabla 1. Valores de sensibilidad y especificidad para el ensayo ELISA en distintos valores de corte

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

| Valor de corte en UI/ml IFN-γ | Sensibilidad (%) | IC del 95 % | Especificidad (%) | IC del 95 % | Sensibilidad + Especificidad |
|-------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|
| 0,47 | 85,59 | De 77,94 % a 91,38 % | 99,08 | De 96,71 % a 99,89 % | 184,67 |
| 0,48 | 84,75 | De 76,97 % a 90,70 % | 99,08 | De 96,71 % a 99,89 % | 183,83 |
| 0,50 | 83,90 | De 76,00 % a 90,02 % | 99,08 | De 96,71 % a 99,89 % | 182,98 |

Linealidad

Se ha demostrado la linealidad del ensayo QFT-Plus ELISA mediante la colocación aleatoria de 5 réplicas de 11 grupos de plasma de concentraciones conocidas de IFN-γ en la placa de ELISA. La línea de regresión lineal presenta una pendiente de $1,002 \pm 0,011$ y un coeficiente de correlación de 0,99 (figura 2).

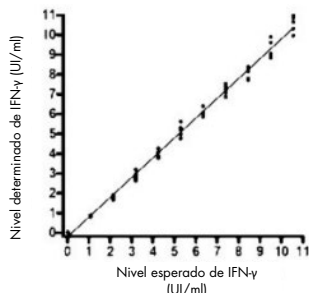


Figura 2. Ilustración del análisis de regresión del estudio de linealidad: media de solución de concentración elevada = $-0,24 + 0,9964 \cdot$ valor esperado.

Reproducibilidad

Se realizó un estudio multicéntrico de reproducibilidad para evaluar el rendimiento del ensayo QFT-Plus en los centros de estudio con varios operadores. Este fue un estudio prospectivo en tres centros externos de análisis y un centro de recogida. Se registraron los sujetos de estudio con un total dividido en 32 positivos y

34 negativos (determinados mediante la prueba QFT). Los sujetos de estudio eran profesionales sanitarios de Estados Unidos. Los sujetos de estudio representaban a grupos con riesgo mixto de exposición a la TB debido a su profesión o por ser profesionales sanitarios nacidos en el extranjero y que provienen de una zona con una tasa de TB por encima de 50/100 000. Se obtuvieron tres tubos de recogida de sangre con heparina de litio de cada sujeto del estudio en el centro de recogida. A continuación, los tubos de recogida de sangre con heparina de litio se transfirieron a cada uno de los tres centros de análisis donde se dividieron en alícuotas en dos conjuntos de QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen y Nil) y posteriormente se analizaron según el procedimiento del ensayo QFT-Plus. En cada centro, al menos dos operadores llevaron a cabo las dos pruebas por sujeto de estudio de forma independiente. Los operadores no conocían los resultados obtenidos por el otro operador ni conocían el resultado de la prueba del QFT del sujeto del estudio. Se generaron seis resultados entre los tres centros de análisis por cada uno de los 66 sujetos del estudio, lo que dio como resultado un total de 396 puntos de datos. En la tabla 2 se proporciona un resumen de los resultados del resumen de reproducibilidad.

Tabla 2. Resumen de los resultados del estudio de reproducibilidad: % de concordancia de los resultados cualitativos dentro del centro entre los operadores; N = 66 muestras de pacientes

| Centro 1: 2 operadores | Centro 2: 2 operadores | Centro 3: 3 operadores |
|--|--|--|
| 64/66 = 96,97 % | 64/66 = 96,97 % | 59/66 = 89,39 % |
| Concordancia de resultados cualitativos del conjunto de tubos 1 y el conjunto de tubos 2 | Concordancia de resultados cualitativos del conjunto de tubos 1 y el conjunto de tubos 2 | Concordancia de resultados cualitativos del conjunto de tubos 1 y el conjunto de tubos 2 |

El porcentaje de concordancia cualitativa en todos los centros de estudio es del 94,7 % (375/396). En este cálculo, el número total de los resultados de la prueba en concordancia (375) incluye las instancias donde hay una concordancia de los 6 resultados, concordancia de 5 de 6 resultados, concordancia de 4 de 6 resultados y concordancia de 3 de 6 resultados, combinados.

Repetibilidad interlote

Se llevó a cabo un estudio para determinar la variabilidad entre lotes de los QFT-Plus Blood Collection Tubes al compararse con los tubos de QFT. Se analizó un total de 30 sujetos (15 positivos en TB confirmados y 15 negativos en TB confirmados, determinados mediante la prueba QFT). En este estudio se incluyeron tres lotes por separado de QFT-Plus TB1, TB2 y QFT TB Blood Collection Tubes. Se analizaron tres réplicas por donante por lote de tubos de recogida de sangre. Los tubos de Nil y Mitogen se analizaron con una réplica cada uno. Se extrajo sangre de cada sujeto en tubos de recogida de sangre con heparina de litio y, a continuación, se transfirió 1 ml de sangre a cada uno de los QFT-Plus y QFT Blood Collection Tubes y se analizaron de acuerdo con el procedimiento del ensayo. En cada grupo de muestra positiva y negativa, la varianza total de los resultados del QFT-Plus Tube no debe haber sido considerablemente superior a la varianza total de los resultados del QFT Tube. Esta varianza se determinó a partir del valor p proporcionado por la prueba de homogeneidad de varianza (HV) de Levene. Si el valor p no fue significativo ($p > 0,05$) o la variación de los tubos QFT-Plus TB fue menor que la del tubo QFT TB, quiere decir que hubo varianza entre los tubos QFT-Plus y QFT TB.

Tabla 3. Comparación de varianzas entre QFT-Plus y QFT TB Blood Collection Tubes con el uso de la prueba de HV de Levene

| Tipo de muestra | Diferencia | Efecto | Dependiente | Valor p | Significativo |
|-----------------|------------------|----------|-------------|---------|---------------|
| Positivo | TB2 frente a QFT | Sub_tipo | Residual | 0,0378 | Sí |
| Positivo | TB2 frente a QFT | Sub_tipo | Residual | 0,0540 | No |
| Negativo | TB2 frente a QFT | Sub_tipo | Residual | 0,1025 | No |
| Negativo | TB2 frente a QFT | Sub_tipo | Residual | 0,6344 | No |

La variación entre los QFT-Plus y QFT TB Blood Collection Tubes no fue significativa con la excepción del tubo QFT-Plus TB2 al analizarse con sujetos positivos. Al analizar la estimación de la desviación estándar, la variación obtenida en el tubo QFT-Plus TB2 fue inferior (0,06089) a la del tubo QFT TB (0,07641), como se muestra en la

tabla 4. Por tanto, la varianza de los QFT-Plus TB1 y TB2 Blood Collection Tubes no fue mayor que la del QFT TB Blood Collection Tube.

Tabla 4. Desviación estándar de valores residuales e intervalo de confianza del 95 % de sujetos positivos

| Tipo de muestra | Subtipo | Estimación de la desviación estándar | LCI del 95 % | LCS del 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 |

Repetibilidad entre lotes

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la reproducibilidad entre lotes de los QFT-Plus Blood Collection Tubes comparando la concentración de IFN- γ de las réplicas de los QFT-Plus TB Blood Collection Tubes con sangre. Se procesaron seis alícuotas de una muestra de sangre de los mismos sujetos con una infección por TB confirmada en 6 tubos de recogida de sangre repetidos de un lote de cada uno de los QFT-Plus Tubes (TB1 y TB2). El análisis se llevó a cabo en 13 sujetos. Se calculó el % de CV de cada donante y de todos los donantes con el fin de generar una media del % de CV, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. % de CV para media, desviación estándar, mínimo, mediana y máximo en cada QFT-Plus TB Blood Collection Tube en sujetos positivos en TB.

| QFT-Plus Tube | Tamaño de la muestra | Media (% de CV) | Desviación estándar | 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 |

Con los resultados se demostró que la media del % de CV de TB1 y TB2 fue ~13 % y esto coincidía con los criterios de aceptación <30 % y mostraba la repetibilidad entre lotes.

Límite de blanco (Limit of Blank, LoB)

Se evaluó el límite de blanco (Limit of Blank, LoB) del ensayo QFT-Plus. Tres operadores analizaron dos réplicas de cada una de las 14 muestras de plasma humano individuales normales (como los blancos) con 2 lotes de QFT-Plus ELISA en 3 días de análisis, un operador por cada día para un total de 84 réplicas de cada lote de kit ELISA. Los valores de LoB (UI/ml) para los 2 lotes del kit ELISA se calcularon por separado, tal y como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Valores de LoB (UI/ml) para los 2 lotes del QFT-Plus ELISA Kit

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

El valor de LoB más grande, 0,040 UI/ml, en ambos lotes de QFT-Plus ELISA kit se informó como el valor de LoB final.

Límite de detección (Limit of Detection, LoD)

Se evaluó el límite de detección (Limit of Detection, LoD) del ensayo QFT-Plus. Se generó un grupo de plasma humano negativo en TB al combinar 14 muestras de plasma individuales. Cada uno de los 3 operadores preparó una solución madre de referencia de IFN- γ en 1,0 UI/ml diluida en tampón. Se realizó una serie de diluciones de 8 concentraciones. El estudio se realizó durante 3 días y estuvo a cargo de 3 operadores alternados que usaron 2 lotes de QFT-Plus ELISA kit. En cada día de análisis, se analizaron 5 réplicas de cada concentración dentro de cada conjunto de la serie de diluciones en serie para un total de 45 réplicas para cada dilución de concentración de IFN- γ por cada lote de QFT-Plus ELISA Kit. El valor de LoD de cada uno de los lotes de QFT-Plus ELISA kit analizados se calculó por separado, como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de LoD estimados (UI/ml) de los 2 lotes de QFT-Plus ELISA Kit

| QFT-Plus ELISA Kit | Probabilidad | Estimación de concentración (UI/ml) | Límite de confianza inferior al 95 % para la estimación | Límite de confianza superior al 95 % para la estimación |
|--------------------|--------------|-------------------------------------|---|---|
| Kit 1 | 0,95 | 0,063 | 0,060 | 0,067 |
| Kit 2 | 0,95 | 0,065 | 0,060 | 0,073 |

Sustancias interferentes

Se llevó a cabo un estudio para determinar los efectos de las posibles sustancias interferentes al llevar a cabo la detección QFT-Plus ELISA de IFN- γ . Las sustancias interferentes incluidas en este análisis fueron: triglicéridos (total), hemoglobina, proteína (suero total), bilirrubina (conjugada), bilirrubina (no conjugada), sulfato de abacavir, ciclosporina y prednisolona. Se prepararon cinco grupos de plasma con concentraciones conocidas de IFN- γ mediante distintas concentraciones interferentes. El nivel de IFN- γ del grupo base se preparó previamente con una cantidad predeterminada de IFN- γ presente (aproximadamente 0,21; 0,45 y 1,4 UI/ml). Este grupo se usó posteriormente para preparar el grupo de sustancias interferentes. Las concentraciones interferentes analizadas fueron 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl y 20 mg/dl. Las concentraciones interferentes objetivo se basaron en los intervalos de referencia, los valores patológicos, los intervalos terapéuticos y los intervalos tóxicos, o en las recomendaciones del proveedor o los niveles clínicos generales. Se analizaron seis réplicas para cada nivel de concentración de muestra interferente. Por cada concentración de las muestras, se realizó una prueba de la t de dos muestras, en la que se comparó la diferencia en \log_{10} (UI/ml) promedio del nivel de sustancia interferente principal en comparación con el control (es decir, nivel libre de sustancia interferente), como se muestra en la tabla 8 y la 9. También se notificó la diferencia estimada en la respuesta media, junto con los límites de confianza del 95 % bilaterales correspondientes y el valor de p.

Tabla 8. Log10 UI/ml: Tabla de resumen de la prueba de la t sobre las diferencias en las medias entre el nivel de control y de interferente principal de cada interferente y nivel de concentración de IFN- γ .

| Interferente | Nivel de interferente | Concentración de las muestras (UI/ml) | Varianzas | Diferencia media | Valor inferior del IC del 95 % | Valor superior del IC del 95 % | Valor p | Correcto |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|----------|
| Triglicéridos | Alta | 1,4 | Igual | 0,019 | -0,040 | 0,077 | 0,491 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,004 | -0,022 | 0,030 | 0,732 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,006 | -0,035 | 0,047 | 0,759 | Si |
| Hemoglobina | Alta | 1,4 | Igual | -0,005 | -0,42 | 0,032 | 0,784 | Si |
| | | 0,45 | Igual | -0,000 | -0,023 | 0,023 | 0,981 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,000 | -0,034 | 0,035 | 0,980 | Si |
| Proteína | Alta | 1,4 | Igual | 0,004 | -0,034 | 0,042 | 0,836 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,001 | -0,38 | 0,040 | 0,962 | Si |
| | | 0,21 | Igual | -0,008 | -0,076 | 0,060 | 0,809 | Si |
| Bilirrubina conjugada | Alta | 1,4 | Igual | -0,011 | -0,057 | 0,034 | 0,589 | Si |
| | | 0,45 | Igual | -0,002 | -0,058 | 0,053 | 0,923 | Si |
| | | 0,21 | Igual | -0,014 | 0,074 | 0,046 | 0,625 | Si |
| Bilirrubina no conjugada | Alta | 1,4 | Igual | -0,008 | -0,041 | 0,026 | 0,614 | Si |
| | | 0,45 | Igual | -0,000 | -0,042 | 0,041 | 0,982 | Si |
| | | 0,21 | Igual | -0,000 | -0,048 | 0,048 | 0,989 | Si |
| Abacavir | Alta | 1,4 | Igual | 0,008 | -0,025 | 0,041 | 0,601 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,012 | -0,019 | 0,044 | 0,412 | Si |
| | | 0,21 | Igual | -0,006 | -0,052 | 0,040 | 0,770 | Si |
| Ciclosporina | Alta | 1,4 | Igual | 0,014 | -0,020 | 0,047 | 0,383 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,005 | -0,035 | 0,045 | 0,773 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,024 | -0,008 | 0,056 | 0,131 | Si |
| Prednisolona | Alta | 1,4 | Igual | 0,017 | -0,017 | 0,050 | 0,293 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,000 | -0,036 | 0,036 | 0,979 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,015 | -0,035 | 0,065 | 0,524 | Si |

Tabla 9. Log10 UI/ml: Tabla de resumen de la prueba de la t sobre las diferencias en las medias entre el nivel de control y de interferente de alto nivel de cada interferente y nivel de concentración de IFN- γ

| Interferente | Nivel de interferente | Concentración de las muestras (UI/ml) | Varianzas | Diferencia media | Valor inferior del IC del 95 % | Valor superior del IC del 95 % | Valor p | Correcto |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|----------|
| Triglicéridos | Alta | 1,4 | Igual | 0,053 | -0,004 | 0,110 | 0,063 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,039 | -0,021 | 0,058 | <0,001 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,034 | -0,002 | 0,071 | 0,061 | Si |
| Hemoglobina | Alta | 1,4 | Igual | -0,001 | -0,042 | 0,040 | 0,967 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,016 | -0,007 | 0,040 | 0,152 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,014 | -0,030 | 0,059 | 0,489 | Si |
| Proteína | Alta | 1,4 | Igual | -0,030 | -0,071 | 0,011 | 0,136 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,000 | -0,046 | 0,046 | 0,992 | Si |
| | | 0,21 | Igual | -0,045 | -0,103 | 0,012 | 0,109 | Si |
| Bilirrubina conjugada | Alta | 1,4 | Igual | 0,001 | -0,046 | 0,048 | 0,961 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,012 | -0,043 | 0,067 | 0,639 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,015 | -0,044 | 0,074 | 0,586 | Si |
| Bilirrubina no conjugada | Alta | 1,4 | Igual | 0,015 | -0,011 | 0,042 | 0,231 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,015 | -0,023 | 0,052 | 0,411 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,012 | -0,033 | 0,057 | 0,566 | Si |
| Ábacavir | Alta | 1,4 | Igual | 0,013 | -0,015 | 0,040 | 0,322 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,015 | -0,014 | 0,044 | 0,283 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,008 | -0,034 | 0,050 | 0,677 | Si |
| Ciclosporina | Alta | 1,4 | Igual | 0,002 | -0,019 | 0,024 | 0,816 | Si |
| | | 0,45 | Igual | 0,007 | -0,030 | 0,043 | 0,682 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,015 | -0,007 | 0,038 | 0,155 | Si |
| Prednisolona | Alta | 1,4 | Igual | 0,007 | -0,016 | 0,030 | 0,518 | Si |
| | | 0,45 | Igual | -0,001 | -0,034 | 0,033 | 0,964 | Si |
| | | 0,21 | Igual | 0,021 | -0,025 | 0,068 | 0,334 | Si |

Los resultados no presentaron diferencias significativas entre el nivel de interferencia primaria y el control (nivel sin interferente) ni para el nivel de interferente alto, a excepción del nivel de concentración de 0,45 UI/ml de triglicérido. Se determinó que la diferencia media se encontraba dentro de ± 2 del intervalo de desviación estándar. Esto demuestra que la diferencia se encuentra dentro de la

variabilidad esperada del ensayo y que el triglicérido no tuvo un efecto interferente en el ensayo QFT-Plus ELISA.

Rendimiento clínico

Especificidad clínica

Se realizó un estudio multicéntrico que evaluó la especificidad clínica del ensayo QFT-Plus formado por 733 sujetos de estudio considerados con bajo riesgo de infección por *M. tuberculosis*, o bien sin factores de riesgo de la exposición a la infección o la enfermedad. Los factores de riesgo para exposición de tuberculosis se determinaron mediante un cuestionario estándar en el momento de la prueba. El estudio se llevó a cabo en 4 centros independientes, incluido 1 en Estados Unidos, 2 en Japón y 1 en Australia. Se comparó QFT-Plus con QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Se proporciona un resumen de los datos de rendimiento clínico de la especificidad, desglosados según el centro y la región, en la figura 3.

Los resultados del rendimiento se basan en el número total de análisis válidos. No se presentaron resultados indeterminados.

| Centro | N | Positivo | | Negativo | | Indeterminado | | Especificidad (IC 95%) | |
|----------------------|-----|----------|----------|----------|----------|---------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | QFT | QFT-Plus | QFT | QFT-Plus | QFT | QFT-Plus | QFT | QFT-Plus |
| Estados Unidos | | | | | | | | | |
| (N.º 1) EE. UU.-4 | 212 | 2 | 4 | 210 | 208 | 0 | 0 | 99,06 % (210/212) (96,63-99,74) | 98,11 % (208/212) (95,25-99,26) |
| Japón | | | | | | | | | |
| (N.º 2) JAP-3 | 106 | 1 | 2 | 105 | 104 | 0 | 0 | 99,06 % (105/106) (94,85-99,83) | 98,11 % (104/106) (93,38-99,48) |
| (N.º 3) JAP-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 de Japón | 322 | 4 | 7 | 318 | 315 | 0 | 0 | 98,76 % (318/322) (96,85-99,52) | 97,83 % (315/322) (95,6-98,9) |
| Australia | | | | | | | | | |
| (N.º 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. Especificidad de QFT-Plus

La especificidad del QFT-Plus fue del 98,11 % en EE. UU., del 97,83 % en Japón y del 95,48 % en Australia. La especificidad global del QFT-Plus fue del 97,27 % (713/733). La especificidad de QFT fue del 99,06 % en EE. UU., del 98,76 % en Japón y del 95,98 % en Australia. La especificidad global del QFT-Plus fue del 98,09 % (719/733).

En la figura 4 se muestra el desglose de los resultados según el tipo de tubo de antígeno de TB y las combinaciones del mismo con el fin de proporcionar un ejemplo de los resultados esperados en una población de bajo riesgo.

| Interpretación según el antígeno de TB- Nil | | | QFT-Plus (positivo según TB1 o TB2)* | TB1 y TB2 positivos concordantes (análisis alternos) [†] |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| UI/ml en | TB1 | TB2 | | |
| Positivo | 10 | 18 | 20 | 8 |
| Negativo | 723 | 715 | 713 | 725 |
| Indeterminado | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Especificidad (IC 95%) | - | - | 97,3 % (713/733) (95,8-98,2) | - |
| Tasa de negatividad (IC del 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) |

* Interpretación con base en un antígeno de TB – valor de Nil >0,35 UI/ml en ambos (TB1 y TB2) o cualquier tubo de TB para ajustarse a los criterios de interpretación del QFT-Plus (TB1 o TB2) que se determinarán como positivos.

[†] El análisis alterno se proporciona únicamente con fines informativos.

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

En sujetos con bajo riesgo de infección por TB, 20 de 733 sujetos dieron un resultado positivo. De estos, únicamente 8 sujetos dieron un valor >0,35 UI/ml en los tubos TB1 y TB2.

Se llevó a cabo una comparación de los ensayos QFT frente al QFT-Plus en el cohorte del estudio de bajo riesgo y mostró una concordancia general del 97,5 % (715/733) y un porcentaje de concordancia negativa del 98,3 % (707/719).

Sensibilidad clínica

Mientras no exista una prueba estándar definitiva para el diagnóstico de la ILT, se acepta el método del cultivo microbiológico de *M. tuberculosis*, ya que la infección por TB es el precursor necesario para la enfermedad.

Se realizó un estudio multicéntrico que evaluó la sensibilidad clínica del QFT-Plus formado por 434 sujetos de estudio que se presentaron con signos y síntomas de *M. tuberculosis* activa confirmada mediante cultivo o PCR; tales sujetos no tenían tratamiento para TB o tenían ≤ 14 días de tratamiento antes de la recogida de sangre. El estudio se llevó a cabo en 7 centros independientes, incluido 3 en Estados Unidos, 3 en Japón y 1 en Australia. Se comparó QFT-Plus con GIT.

Se proporciona un resumen de los datos de rendimiento clínico de sensibilidad, desglosados según el centro de estudio y el país, en la figura 5. Los resultados del rendimiento se basan en el número total de análisis válidos. La frecuencia de los resultados indeterminados para el GIT y el QFT-Plus fue de 2,3 % (10/434) y 2,5 % (11/434), respectivamente.

| Centro | N | Positivo | | Negativo | | Indeterminado | | Sensibilidad (n/N) (IC del 95 %) | |
|-------------------------------|----|----------|----------|----------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | QFT | QFT-Plus | QFT | QFT-Plus | QFT | QFT-Plus | QF | QFT-Plus |
| Estados Unidos | | | | | | | | | |
| (N.º 1) EE. UU.-5 | 15 | 13 | 13 | 2 | 2 | 0 | 0 | 86,67 % (13/15) (62,12-96,26) | 86,67 % (13/15) (62,12-96,26) |
| (N.º 2) EE. UU.-1 | 33 | 29 | 29 | 4 | 4 | 0 | 0 | 87,88 % (29/33) (72,67-95,18) | 87,88 % (29/33) (72,67-95,18) |
| (N.º 3) EE. UU.-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 de 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) |
| Japón | | | | | | | | | |
| (N.º 4) JAP-2 | 76 | 72 | 67 | 1 | 3 | 3 | 6 | 98,63 % (72/73) (92,64-99,76) | 95,71 % (67/70) (88,14-98,53) |
| (N.º 5) JAP-3 | 99 | 97 | 98 | 2 | 1 | 0 | 0 | 97,98 % (97/99) (92,93-99,44) | 98,99 % (98/99) (94,50-99,82) |

| | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|----|----|---|----|---------------------------------------|---------------------------------------|
| (N.º 6) JAP-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 de Japón | 352 | 328 | 322 | 15 | 19 | 9 | 11 | 95,63 % (328/343) (92,91-97,33) | 94,43 % (322/341) (91,5-96,4) |
| Australia | | | | | | | | | |
| (N.º 7) AUS-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. Resumen del rendimiento clínico del estudio sobre sensibilidad desglosado según el centro, el país y en general

Tenga en cuenta que el análisis de la figura 5 anterior no incluye resultados indeterminados.

La sensibilidad del QFT-Plus fue del 88,7 % en EE. UU., del 94,43 % en Japón y del 100,0 % en Australia. La sensibilidad global del QFT-Plus fue del 94,09 % (398/423). La sensibilidad del QFT fue del 88,7 % en EE. UU., del 95,63 % en Japón y del 96,43 % en Australia. La sensibilidad global del QFT fue del 94,81 % (402/424).

En la figura 6 se muestra el desglose de los resultados según el tipo de tubo de antígeno de TB y las combinaciones del mismo con el fin de proporcionar un ejemplo de los resultados esperados en una población con infección por TB confirmada.

| Interpretación según TB Antígeno-Nil UI/ml en | TB1 | TB2 | QFT-Plus (positivo según TB1 o TB2) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Positivo | 388 | 397 | 398 |
| Negativo | 32 | 26 | 25 |
| Indeterminado | 14 | 11 | 11 |
| Sensibilidad (IC del 95 %) | – | – | 94 % (398/423) (91,4-96,0) |
| Tasa de positividad* (IC del 95 %) | 92,4 % (388/420) (89,4-94,6) | 93,9 % (397/423) (91,1-95,8) | – |

*Descartando valores indeterminados.

Figura 6. Resultados del estudio sobre la sensibilidad del QFT-Plus según el tubo de antígeno de TB

Se evaluó una comparación de los ensayos GIT y QFT-Plus en el cohorte con TB activa confirmada por cultivo (cohortes del estudio de sensibilidad) y mostró una concordancia general de 95,9 % y un porcentaje de concordancia positiva del 97,3 % (391/402).

Rendimiento en sujetos con factores de riesgo identificados para una infección por MTB (individuos con riesgo mixto)

Se evaluó un cohorte de 601 individuos con factores de riesgo mixto de infección por TB (por ejemplo, positividad de VIH, historial de tratamiento de TB activa o latente, exposición a casos de TB activa, estado de los profesionales sanitarios, etcétera) con las pruebas QFT-GIT (=QFT) y QFT-Plus. Se identificaron factores de riesgo mediante un cuestionario estándar y los individuos no mostraron síntomas asociados con TB activa en el momento de la captación. Se presentan datos demográficos y factores de riesgo en la figura 7.

| Sujetos totales (601) | | Número | Porcentaje |
|---|-----------|--------|------------|
| Sexo | Masculino | 539 | 89,7 % |
| | Femenino | 62 | 10,3 % |
| Edad (años) | Intervalo | 18-70 | - |
| | Media | 46,7 | - |
| Vacunados con BCG | Sí | 15 | 2,5 % |
| | No | 586 | 97,5 % |
| Infectados por VIH o positivos en virus HTLV | Sí | 12 | 2,0 % |
| | No | 589 | 98 % |
| Diagnosticados previamente con TB activa | Sí | 11 | 1,8 % |
| | No | 590 | 98,2 % |
| Positivo en la prueba cutánea de la tuberculina (Tuberculin Skin Test, TST)/prueba de Mantoux para TB | Sí | 47 | 7,8 % |
| | No | 554 | 92,2 % |
| Ha sido tratado alguna vez por TB activa o latente | Sí | 35 | 5,8 % |
| | No | 566 | 94,2 % |
| Ha vivido, trabajado o hecho labores voluntarias (>1 mes) en la cárcel | Sí | 373 | 62,1 % |
| | No | 228 | 37,9 % |
| Ha vivido trabajado o ha hecho labores voluntarias (>1 mes) en un albergue para personas sin hogar | Sí | 525 | 87,4 % |
| | No | 76 | 12,6 % |
| Profesional sanitario | Sí | 8 | 1,3 % |
| | No | 593 | 98,7 % |
| Contacto estrecho de alguien con TB activa o sospechoso de padecerla | Sí | 9 | 1,5 % |
| | No | 592 | 98,5 % |

Figura 7. Datos demográficos y factores asociados al riesgo de infección por TB en un cohorte mixto

En esta población, 68/601 (11,3 %) sujetos dieron un resultado positivo del QFT-Plus. De 68 sujetos positivos en el QFT-Plus, un total de 62 sujetos resultaron positivos mediante los tubos TB1 y TB2, 2 sujetos resultaron positivos mediante TB1 solamente y 4 sujetos resultaron positivos mediante TB2 solamente. No se observaron resultados indeterminados (0/601).

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

*Las 6 muestras discordantes tuvieron niveles de IFN- γ y de tubos de antígeno de TB cercanos a los valores de corte del ensayo.

Figura 8. Resumen del rendimiento: QFT-Plus frente al QFT en sujetos con factores de riesgo conocidos para ILT.

El porcentaje de concordancia positiva y el porcentaje de concordancia negativa entre el QFT y el QFT-Plus fueron los que se indican a continuación:

- PCP: 98,44 % (63/64), IC del 95 % (91,67; 99,72)
- PCN: 99,07 % (532/537), IC del 95 % (97,84; 99,60)

En la figura 8 a continuación se ilustra el rendimiento del QFT-Plus en comparación con QFT en sujetos del estudio vacunados con BCG.

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

*Dos sujetos del estudio de sensibilidad se descartaron del análisis debido a los resultados indeterminados obtenidos

Figura 9. Rendimiento del QFT-Plus en comparación con QFT en sujetos del estudio vacunados con BCG (datos combinados de sensibilidad, especificidad y sujetos del estudio con ILT)

| | |
|--|---|
| | <p>El PCP y PCN resultantes son los que se indican a continuación: PCP: 95,6 % (66/69), IC del 95 % (87,98; 98,51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCN: 98,2 % (268/273), IC del 95 % (95,79; 99,22) <p>El rendimiento clínico se demostró a partir de una revisión sistemática de la literatura, estudios de rendimiento clínico con indicadores de rendimiento clínico como sensibilidad, especificidad, porcentaje de concordancia positiva (PCP), porcentaje de concordancia negativa (PCN), concordancia con otros IGRA y experiencia (publicada) obtenida mediante pruebas diagnósticas rutinarias. La evaluación de estas fuentes puso de manifiesto que el rendimiento clínico de la prueba QFT-Plus es adecuado para su uso previsto.</p> |
| 6.4 Resumen de los datos de rendimiento de otras fuentes, si procede | No aplicable |
| 6.5 Resumen global del rendimiento y la seguridad | En lo que respecta a la seguridad, la evaluación global beneficio-riesgo basada en la revisión sistemática de la bibliografía y las bases de datos, las actividades de evaluación de riesgos (evaluación de riesgos médicos, evaluaciones de riesgos de fabricación y del usuario), las actividades de vigilancia llevadas a cabo por QIAGEN y la experiencia adquirida en pruebas diagnósticas rutinarias respaldan una relación beneficio-riesgo favorable para la prueba QFT-Plus y adecuada en referencia al estado actual de la técnica. |
| 6.6 Seguimiento del rendimiento posterior a la comercialización en desarrollo o planificado | Teniendo en cuenta la densidad y la validez de los datos analíticos y clínicos disponibles, actualmente no hay preguntas abiertas para QFT-Plus. Las pruebas recopiladas muestran que el ensayo QFT-Plus cumple los requisitos de evaluación del funcionamiento, que el ensayo se considera seguro y eficaz para el uso previsto y no quedan riesgos residuales aceptables, se concluyó que actualmente no se requieren actividades de PMPF para este producto. |

| | |
|--|---|
| | <p>QIAGEN ha puesto en marcha y mantiene programas de vigilancia que controlan de forma rutinaria el rendimiento clínico y la seguridad del producto. Esto incluye la recopilación y evaluación proactivas de la seguridad, el rendimiento, los datos científicos y la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Los datos posteriores a la comercialización se recopilan a partir de diversas fuentes, como la experiencia clínica del producto en su uso rutinario, las opiniones de los usuarios/distribuidores/importadores, las tendencias, el examen de la literatura técnica y científica pertinente publicada o los datos sobre calidad. Además, se han evaluado informes de seguridad y acontecimientos adversos.</p> |
| <p>7. Trazabilidad metrológica de los valores asignados</p> | |
| <p>7.1 Explicación de la unidad de medida, si procede</p> | <p>La información y las instrucciones suministradas por el fabricante son fáciles de entender y aplicar para el usuario previsto, para interpretar correctamente el resultado proporcionado por el producto y para evitar información engañosa.</p> <p>El QFT-Plus Analysis Software se utiliza para analizar los datos obtenidos y calcular los resultados. Puede obtenerlo en www.QuantiFERON.com. Asegúrese de utilizar la versión más reciente del QFT-Plus Analysis Software.</p> <p>El software evalúa el control de calidad del ensayo, genera una curva estándar y proporciona un resultado de la prueba para cada sujeto.</p> <p>El software informa acerca de todas las concentraciones superiores a 10 UI/ml como ">10", ya que dichos valores no corresponden al intervalo lineal validado de ELISA.</p> <p>En lugar de utilizar QFT-Plus Analysis Software, pueden determinarse los resultados con el siguiente método.</p> <p><u>Generación de valores de curva estándar y muestra</u></p> <p>Cuando no se utiliza el QFT-Plus Analysis Software.</p> |

La determinación de la curva estándar y la determinación de los valores de UI/ml de la muestra requieren un programa de hojas de cálculo, como Microsoft® Excel®, si no se usa el software de QFT-Plus. Uso de un programa de hoja de cálculo:

1. Determine los valores de densidad óptica medios de las réplicas del estándar del kit para cada placa.
2. Genere una curva estándar en escala $\log(e)$ - $\log(e)$ mediante el trazado del $\log(e)$ de la densidad óptica media (eje y) con relación al $\log(e)$ de la concentración de IFN- γ en los estándares en UI/ml (eje x), sin incluir el estándar cero en el cálculo. Calcule la línea del mejor ajuste de la curva estándar mediante un análisis de regresión.
3. Utilice la curva estándar para determinar la concentración de IFN- γ (UI/ml) en cada una de las muestras de plasma de la prueba, utilizando para ello el valor de densidad óptica de cada muestra.
4. Estos cálculos pueden realizarse con diversos paquetes de software que existen en el mercado para lectores de microplacas, así como con hojas de cálculos o programas estadísticos (como por ejemplo Microsoft Excel). Se recomienda usar estos paquetes para calcular el análisis de regresión, el coeficiente de variación (Coefficient of Variation, %CV) de los estándares y el coeficiente de correlación (r) de la curva estándar.

Se corrigen los valores de IFN- γ (en UI/ml) para los tubos TB1, TB2 y Mitogen para el fondo restando el valor de UI/ml obtenido para el control de Nil respectivo. Estos valores corregidos se usan para interpretar los resultados de la prueba.

Control de calidad de la prueba

La exactitud de los resultados de la prueba dependerá de la precisión de la curva estándar que se genere. Por consiguiente, deben revisarse los resultados extraídos de los estándares antes de interpretar los resultados correspondientes a las muestras analizadas.

| | |
|---|--|
| | <p>Para que el ensayo ELISA se considere válido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El valor medio de densidad óptica del patrón 1 debe ser $\geq 0,600$. • El % de CV de los valores de las réplicas del estándar 1 y el estándar 2 debe ser $\leq 15\%$. • Los valores de densidad óptica de las réplicas del estándar 3 y del estándar 4 no deben alejarse en más de 0,040 unidades de densidad óptica de su media. • El coeficiente de correlación (r) calculado a partir de los valores medios de absorbancia de los estándares debe ser $\geq 0,98$. • Si no se cumplen los requisitos indicados, se considera que el análisis no es válido y es preciso repetirlo. • El valor de densidad óptica medio para el estándar cero (diluyente verde) debería ser $\leq 0,150$. Si el valor de densidad óptica medio es $> 0,150$, debería revisarse el procedimiento de lavado de placas. <p>El QFT-Plus Analysis Software calcula y muestra los valores de estos parámetros de control de calidad.</p> |
| <p>7.2 Identificación de los materiales de referencia aplicados y/o los procedimientos de medición de referencia de orden superior utilizados por el fabricante para la calibración del producto</p> | <p>El ensayo QFT-Plus ELISA utiliza estándar de IFN-γ humano recombinante que se ha analizado comparándolo con una preparación de IFN-γ de referencia (ref. de NIH: Gxg01-902-535).</p> |

| 8. Perfil y formación sugeridos de los usuarios | |
|---|--|
| 8.1 Perfil y formación sugeridos de los usuarios | <p>Este kit se ha diseñado para uso profesional.</p> <p>Solo el personal especialmente formado y cualificado en las prácticas óptimas de laboratorio y que esté familiarizado con esta tecnología puede utilizar el producto.</p> <p>Solo el personal especialmente formado y cualificado en las prácticas óptimas de laboratorio y que esté familiarizado con esta tecnología puede utilizar este ensayo.</p> |

Historial de revisiones

| Número de revisión del SSP | Fecha de publicación | Descripción del cambio | Revisión validada por el organismo notificado |
|----------------------------|----------------------|---|---|
| 01 | Febrero de 2023 | Generación de documento | <input checked="" type="checkbox"/> Sí Idioma de la validación: Inglés <input type="checkbox"/> No (solo aplicable a la clase C [IVDR, artículo 48 (7)] para el que el SSP aún no ha sido validado por el organismo notificado). |
| 02 | Febrero de 2024 | Transferir a una nueva plantilla de acuerdo con MDCG 2022-9 | <input checked="" type="checkbox"/> Sí Idioma de la validación: Inglés <input type="checkbox"/> No (solo aplicable a la clase C [IVDR, artículo 48 (7)] para el que el SSP aún no ha sido validado por el organismo notificado). |