



Φεβρουάριος 2024

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και απόδοσης του ΚΙΤ QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Έκδοση 1

IVD

Για in vitro διαγνωστική χρήση

Για χρήση με τα σωληνάρια QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood
Collection Tubes

CE 0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Γερμανία

R2 **MAT**

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και απόδοσης

Αυτή η περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και απόδοσης (Summary of Safety and Performance, SSP) προορίζεται να παρέχει πρόσβαση στο κοινό σε μια ενημερωμένη περίληψη των κύριων πτυχών της ασφάλειας και της απόδοσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

Η SSP δεν προορίζεται να αντικαταστήσει τις Οδηγίες χρήσης ως το κύριο έγγραφο για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος, ούτε να παρέχει διαγνωστικές ή θεραπευτικές προτάσεις στους προβλεπόμενους χρήστες.

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται για επαγγελματίες χρήστες:

Αναθεώρηση εγγράφου: Αναθ.02

Ημερομηνία έκδοσης: Φεβρουάριος 2024 Αναθ.02

Αριθμός αναφοράς κατασκευαστή για τη SSP: δ/υ

1. Ταυτοποίηση ιατροτεχνολογικού προϊόντος και γενικές πληροφορίες	
1.1 Εμπορική(ές) ονομασία(ες) του ιατροτεχνολογικού προϊόντος	<p>Τέταρτη γενιά της τεχνολογίας QuantiFERON-TB</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) 622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA 622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes 622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25ct) 622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 622222 QFT-Plus Single Patient Pack (συσκευασία των 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 (συσκευασία των 10)</p>
1.2 Επωνυμία και διεύθυνση κατασκευαστή	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Γερμανία</p>
1.3 Ενιαίος αριθμός καταχώρισης κατασκευαστή (Single Registration Number, SRN):	DE-MF-000004949
1.4 Αποκλειστικό αναγνωριστικό τεχνολογικού προϊόντος (UDI-DI)	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
1.5 Περιγραφή/κείμενο ευρωπαϊκής ονοματολογίας ιατροτεχνολογικών προϊόντων (European Medical Device Nomenclature, EMDN)	<p>Κωδικός EMDN (5ο επίπεδο): W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>Κωδικός EMDN (5ο επίπεδο): W05010101, VENOUS OR ARTERIOUS BLOOD COLLECTION DEVICES (QFT Tubes)</p>
1.6 Κατηγορία κινδύνου	Κατηγορία C

ιατροτεχνολογικό προϊόντος	
1.7 Ένδειξη για το εάν πρόκειται για ιατροτεχνολογικό προϊόν για παρακλίνιο έλεγχο ασθενών ή/και για συνοδευτικό διαγνωστικό προϊόν	Το QuantiFERON®-TB Gold Plus δεν είναι προϊόν για παρακλίνιο έλεγχο ασθενών ούτε για συνοδευτική διαγνωστική εξέταση.
1.8 Έτος έκδοσης του πρώτου πιστοποιητικού βάσει του κανονισμού (ΕΕ) 2017/746 που καλύπτει το προϊόν	Το QuantiFERON-TB Gold Plus πιστοποιήθηκε βάσει του κανονισμού ΕΕ 2017/746 το 2023.
1.9 Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος εάν υπάρχει, όνομα και SRN	Δεν υπάρχει
1.10 Κοινοποιημένος οργανισμός και ενιαίος αριθμός ταυτοποίησης (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Hilden, Γερμανία TÜV: 0197

2. Προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος	
2.1 Προβλεπόμενος σκοπός	<p>Ο προσδιορισμός QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) είναι μια <i>in vitro</i> διαγνωστική δοκιμασία που χρησιμοποιεί ένα μείγμα πεπτιδίων το οποίο μιμείται τις πρωτεΐνες ESAT-6 και CFP-10, προκειμένου να διεγείρει κύτταρα ηπαρινοσμένου ολικού αίματος. Εκτελείται ανίχνευση ιντερφερόνης γάμμα (IFN-γ) μέσω ενός ενζυμικού προσδιορισμού ανοσοπροσρόφησης (ELISA) για τον προσδιορισμό της <i>in vitro</i> απόκρισης στα εν λόγω πεπτιδικά αντιγόνα, τα οποία σχετίζονται με λοίμωξη από το <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>Η QFT-Plus είναι μια έμμεση δοκιμασία για την ανίχνευση λοίμωξης από <i>M. Tuberculosis</i> (συμπεριλαμβανομένης και της νόσου) και προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με εκτιμήσεις κινδύνου, ακτινογραφικές εξετάσεις και άλλες ιατρικές και διαγνωστικές αξιολογήσεις.</p>
2.2 Ένδειξη/ενδείξεις και στοχευόμενη(ες) πληθυσμιακή(ές) ομάδα(ες)	<p>Η εξέταση για LTBI είναι επιθυμητή, όποτε αυτό είναι εφικτό, για την ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ενεργού φυματίωσης, ώστε να μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής θεραπείας για φυματίωση. Σύμφωνα με τις συστάσεις του ΠΟΥ: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), η εξέταση LTBI απαιτείται για τις ομάδες υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, επαφών εντός οικιακού περιβάλλοντος άνω των 5 ετών, ασθενών με πυριτίαση, ατόμων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα, ατόμων σε προετοιμασία για μεταμόσχευση, καθώς και άλλων ομάδων κινδύνου σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.</p>
2.3 Περιορισμοί ή/και αντενδείξεις	<ul style="list-style-type: none"> • Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας QFT-Plus πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με πληροφορίες από το επιδημιολογικό ιστορικό, την υφιστάμενη κατάσταση της υγείας και άλλες διαγνωστικές αξιολογήσεις του ατόμου. • Τα άτομα με τιμές Nil μεγαλύτερες από 8 IU/ml χαρακτηρίζονται «απροσδιόριστα» επειδή μια απόκριση κατά 25% υψηλότερη στα αντιγόνα TB ενδέχεται να είναι εκτός της κλίμακας μέτρησης του προσδιορισμού. • Η προγνωστική αξία ενός θετικού αποτελέσματος QFT-Plus στη διάγνωση λοίμωξης από <i>M. tuberculosis</i> εξαρτάται

	<p>από την πιθανότητα λοίμωξης, η οποία αξιολογείται από ιστορικά, επιδημιολογικά, διαγνωστικά και άλλα ευρήματα.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η διάγνωση της LTBI απαιτεί ότι η νόσος της φυματίωσης πρέπει να αποκλειστεί μέσω ιατρικής αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των τρεχουσών ιατρικών και διαγνωστικών εξετάσεων για τη νόσο, όπως υποδεικνύεται. • Για ένα αρνητικό αποτέλεσμα, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ιατρικά και ιστορικά δεδομένα του ατόμου που σχετίζονται με την πιθανότητα λοίμωξης από <i>M. tuberculosis</i> και του πιθανού κινδύνου εξέλιξης της λοίμωξης σε ενεργή φυματίωση, ιδιαίτερα για άτομα με διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. • Αναξιοπίστα ή απροσδιόριστα αποτελέσματα ενδέχεται να προκύψουν λόγω αποκλίσεων από τη διαδικασία που περιγράφεται στο ένθετο συσκευασίας <ul style="list-style-type: none"> ○ ή εσφαλμένης μεταφοράς/χειρισμού των δοκιμών αίματος, ○ ή αυξημένων επιπέδων IFN-γ στην κυκλοφορία ή παρουσίας ετερόφιλων αντισωμάτων, ○ ή υπέρβασης των επικυρωμένων χρόνων διατήρησης του δείγματος αίματος από την αιμοληψία έως την επώαση.
3. Περιγραφή του προϊόντος	
<p>3.1 Περιγραφή του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών χρήσης του προϊόντος</p>	<p>Ο προσδιορισμός QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) είναι μια <i>in vitro</i> διαγνωστική δοκιμασία που χρησιμοποιεί ένα μείγμα πεπτιδίων το οποίο μιμείται τις πρωτεΐνες ESAT-6 και CFP-10, προκειμένου να διεγείρει κύτταρα ηπαρινοσμένου ολικού αίματος. Εκτελείται ανίχνευση ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) μέσω ενός ενζυμικού προσδιορισμού ανοσοπροσρόφησης (ELISA) για τον προσδιορισμό της <i>in vitro</i> απόκρισης στα εν λόγω πεπτιδικά αντιγόνα, τα οποία σχετίζονται με λοίμωξη από το <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>Η QFT-Plus είναι μια έμμεση δοκιμασία για την ανίχνευση λοίμωξης από <i>M. Tuberculosis</i> (συμπεριλαμβανομένης και της νόσου) και προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με εκτιμήσεις κινδύνου, ακτινογραφικές εξετάσεις και άλλες ιατρικές και διαγνωστικές αξιολογήσεις.</p> <p>Το κιτ αυτό προορίζεται για επαγγελματική χρήση.</p> <p>Ο προσδιορισμός QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) πρέπει να χρησιμοποιείται από εκπαιδευμένο προσωπικό σε εργαστηριακό περιβάλλον ή από εκπαιδευμένο αιμολήπτη.</p> <p>Η δοκιμασία QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) αντιπροσωπεύει την τέταρτη γενιά στην τεχνολογία δοκιμασίας QuantiFERON-TB που αξιολογεί την κυτταρομεσολαβούμενη απόκριση μέσω ποσοτικής μέτρησης IFN-γ σε δείγμα ολικού</p>

αίματος. Η QFT-Plus είναι μια ποιοτική δοκιμασία που μετρά τις κυτταρομεσολαβούμενες ανοσοαποκρίσεις (cell-mediated immunity, CMI) έναντι πεπτιδικών αντιγόνων που μιμούνται τις μυκοβακτηριδιακές πρωτεΐνες. Αυτές οι πρωτεΐνες (ESAT-6 και CFP-10) απουσιάζουν από όλα τα στελέχη BCG και από τα περισσότερα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια, εκτός από τα *M. kansasii*, *M. szulgai* και *M. marinum*. Το αίμα των ατόμων που έχουν μολυνθεί από μικροοργανισμούς του συμπλέγματος *M. tuberculosis* συνήθως περιέχει λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αυτά και άλλα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα. Αυτή η διαδικασία αναγνώρισης περιλαμβάνει την παραγωγή και έκκριση της κυτοκίνης IFN- γ . Η ανίχνευση και ο επακόλουθος ποσοτικός προσδιορισμός της IFN- γ αποτελούν τη βάση για αυτήν τη δοκιμασία.

Τα σωληνάρια αιμοληψίας QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes προορίζονται για τη λήψη, φύλαξη, επώαση, διέγερση και μεταφορά ανθρώπινου αίματος.

Το QFT-Plus είναι ένας ποιοτικός προσδιορισμός που χρησιμοποιεί εξειδικευμένα σωληνάρια συλλογής αίματος με πεπτιδικά αντιγόνα τα οποία μιμούνται τις πρωτεΐνες *M. tuberculosis*, που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή ολικού αίματος. Το αίμα επωάζεται μέσα στα σωληνάρια επί 16 έως 24 ώρες και, στη συνέχεια, το πλάσμα συλλέγεται και εξετάζεται ως προς την παρουσία IFN- γ η οποία παράγεται ως απόκριση στα πεπτιδικά αντιγόνα.

Ολικό αίμα συλλέγεται σε καθένα από τα σωληνάρια QFT-Plus Blood Collection Tubes, όπου περιλαμβάνονται ένα σωληνάριο Nil tube, ένα σωληνάριο αντιγόνου TB1 tube, ένα σωληνάριο αντιγόνου TB2 tube και ένα σωληνάριο Mitogen tube. Εναλλακτικά, το αίμα μπορεί να συλλεχθεί σε ένα σωληνάριο με λιθιούχο ή νατριούχο ηπαρίνη ως αντιπηκτικό και κατόπιν να μεταφερθεί σε σωληνάρια QFT-Plus Blood Collection Tubes.

Το λογισμικό είναι προαιρετικό για χρήση με το προϊόν.

Το λογισμικό εκτελεί εκτίμηση ελέγχου ποιότητας του προσδιορισμού, σχεδιάζει την πρότυπη καμπύλη και δίνει ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας για κάθε εξεταζόμενο άτομο. Το λογισμικό αναφέρει όλες τις συγκεντρώσεις άνω των 10 IU/ml ως «> 10», καθώς αυτές οι τιμές εμπíπτουν πέραν του επικυρωμένου γραμμικού εύρους του ELISA.

<p>3.2 Σε περίπτωση που το προϊόν είναι kit, περιγραφή των επιμέρους στοιχείων (συμπεριλαμβανόμενου του κανονιστικού πλαισίου των επιμέρους στοιχείων, για παράδειγμα, IVD, ιατροτεχνολογικά προϊόντα και τυχόν βασικά UDI-DI)</p>	<p>Ο προσδιορισμός QFT-Plus ELISA πωλείται σε σετ των 2 πλακών μαζί με τα επιμέρους στοιχεία και μια συσκευασία αναφοράς εργαστηρίου που περιέχει 20 πλάκες και επιμέρους στοιχεία. Τα σωληνάρια QFT-Plus BCT πωλούνται σε συσκευασίες των 200 σωληναρίων (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 και 50 Mitogen tubes), 100 σωληναρίων (25 από τον κάθε τύπο σωληναρίου), ή σε συσκευασίες για έναν ασθενή (10 μεμονωμένες συσκευασίες που η κάθε μία περιέχει 1 Nil, 1 TB1, 1 TB2 και 1 Mitogen tube). Τα σωληνάρια αιμοληψίας για μεγάλο υψόμετρο QFT-Plus high altitude BCT διατίθενται επίσης στις διαμορφώσεις που περιγράφονται παραπάνω.</p> <p>Περιγραφή των επιμέρους στοιχείων του τεχνολογικού προϊόντος.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microplate strips (Σειρές μικροπλάκων) (12 × 8 βυθίσματα) • IFN-γ Standard, lyophilized (Πρότυπο IFN-γ, λυοφιλοποιημένο) • Green Diluent (Πράσινο αραιωτικό) • Conjugate 100x Concentrate (Συμπύκνωμα συζευγμένου μορίου 100x), λυοφιλοποιημένο • Wash Buffer, 20x Concentrate (Συμπύκνωμα ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης 20x) • Enzyme Substrate Solution (Διάλυμα υποστρώματος ενζύμου) • Enzyme Stopping Solution (Διάλυμα διακοπής ενζυμικής αντίδρασης)
<p>3.3 Αναφορά σε προηγούμενες και παρόμοιες γενιές, εάν υπάρχουν, και περιγραφή των διαφορών</p>	<p>Ο προσδιορισμός QuantiFERON® TB Gold In Tube (QFT) είναι ο προσδιορισμός 3ης γενιάς, πρόκειται για προσδιορισμό τριών σωληναρίων που διαθέτει πεπτιδία σχεδιασμένα για τη διέγερση μόνο ειδικών για το MTB T κυττάρων CD4.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Negative Control (Αρνητικός μάρτυρας) Nil 2. Αντιγόνο TB - Ανιχνεύει κυρίως τις αποκρίσεις των ειδικών για το MTB T κυττάρων CD4 3. Θετικός μάρτυρας (Positive Control) Mitogen <p>Ο προσδιορισμός QFT Plus χρησιμοποιεί έναν αποκλειστικό συνδυασμό πεπτιδίων σχεδιασμένο για αντενδείξεις και δραστηριότητα. Ο προσδιορισμός QFT Plus είναι ένας προσδιορισμός τεσσάρων σωληναρίων που διαθέτει δύο σωληνάρια TB για ανίχνευση της κυτταροεξαρτώμενης απόκρισης ειδικών για το MTB κυττάρων:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Negative Control (Αρνητικός μάρτυρας) Nil 2. TB1- Ανιχνεύει κυρίως την απόκριση των ειδικών για το MTB T κυττάρων CD4

	<p>3. TB2- Βελτιστοποιημένο για ανίχνευση των αποκρίσεων των ειδικών για το MTB T κυττάρων CD4 και CD8</p> <p>4. Θετικός μάρτυρας (Positive Control) Mitogen</p>
<p>3.4 Περιγραφή εξαρτημάτων τα οποία προβλέπεται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το ιατροτεχνολογικό προϊόν</p>	<p>Δεν υπάρχει - ο προσδιορισμός QFT-Plus είναι αυτόνομος.</p>
<p>3.5 Περιγραφή άλλων ιατροτεχνολογικών προϊόντων και προϊόντων τα οποία προβλέπεται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το ιατροτεχνολογικό προϊόν</p>	<p>Δεν υπάρχει - ο προσδιορισμός QFT-Plus είναι αυτόνομος.</p>
<p>4. Αναφορά σε τυχόν εναρμονισμένα πρότυπα και ΚΠ που εφαρμόζονται</p>	
<p>4 Εναρμονισμένα πρότυπα και κοινές προδιαγραφές (ΚΠ) που εφαρμόζονται</p>	<p>Τα σχετικά εναρμονισμένα πρότυπα έχουν τηρηθεί για την υποστήριξη της αξιολόγησης απόδοσης όπως ισχύει για τον προσδιορισμό QFT-Plus.</p> <p>Εναρμονισμένα πρότυπα (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Αξιολόγηση απόδοσης για τα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Ιατροτεχνολογικά προϊόντα — Εφαρμογή της διαχείρισης κινδύνου στα ιατροτεχνολογικά προϊόντα • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Ιατροτεχνολογικά προϊόντα — Συστήματα διαχείρισης της ποιότητας — Απαιτήσεις για κανονιστικούς σκοπούς) • EN ISO 17511:2021 In vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα — Απαιτήσεις καθορισμού της μετρολογικής ιχνηλασιμότητας των τιμών που αποδίδονται σε βαθμονομητές, υλικά ελέγχου ορθότητας και ανθρώπινα δείγματα

	<ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 18153:2003 In vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα — Μέτρηση ποσοτήτων σε δείγματα βιολογικής προέλευσης — Μετρολογική ιχνηλασιμότητα των τιμών για καταλυτική συγκέντρωση των ενζύμων που αποδίδονται στα υλικά βαθμονόμησης και στα υλικά ελέγχου • EN ISO 23640:2015 In vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Εκτίμηση της σταθερότητας των in vitro διαγνωστικών αντιδραστηρίων • EN ISO/DIS 20916 Ιατροτεχνολογικά προϊόντα IVD — Κλινικές μελέτες επιδόσεων με χρήση δειγμάτων από συμμετέχοντες ανθρώπους — Ορθές πρακτικές μελετών <p>Πρότυπα (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Αξιολόγηση ακριβείας απόδοσης μεθόδων ποσοτικής μέτρησης • CLSI EP06-A Αξιολόγηση της γραμμικότητας των διαδικασιών ποσοτικής μέτρησης • CLSI EP07-A2 Δοκιμασίες παρεμβολών στην κλινική χημεία • CLSI EP12-A2 Πρωτόκολλο χρήστη για την αξιολόγηση της απόδοσης ποιοτικών αναλύσεων • CLSI EP17-A2 Αξιολόγηση δυνατοτήτων ανίχνευσης για διαδικασίες κλινικών εργαστηριακών μετρήσεων • CLSI EP24-A2 Εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας των εργαστηριακών δοκιμών με χρήση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) • CLSI EP-25-A Εκτίμηση της σταθερότητας των in vitro διαγνωστικών αντιδραστηρίων
<p>5. Κίνδυνοι και προειδοποιήσεις</p>	
<p>5.1 Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες</p>	<p>Οι κίνδυνοι έχουν μετριαστεί όσο το δυνατόν περισσότερο και κρίθηκαν αποδεκτοί. Στις Οδηγίες Χρήσης («Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Περιορισμός») παρέχονται προειδοποιήσεις για τους υπολειπόμενους κινδύνους και τυχόν προφυλάξεις για τη διατήρηση αυτών των κινδύνων υπό έλεγχο. Οι τρέχοντες υπολειπόμενοι κίνδυνοι είναι αποδεκτοί.</p> <p>Ο προβλεπόμενος χρήστης μπορεί εύκολα να κατανοήσει και να εφαρμόσει τις πληροφορίες και τις οδηγίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή, να ερμηνεύσει σωστά το αποτέλεσμα που παρέχει το προϊόν και να αποφύγει τις παραπλανητικές πληροφορίες.</p>

	<p>Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών QFT-Plus πρέπει να αξιοποιούνται σε συνδυασμό με εκτίμηση κινδύνου, ακτινογραφικές εξετάσεις και άλλες ιατρικές και διαγνωστικές αξιολογήσεις. Τα άτομα με τιμές Nil μεγαλύτερες από 8 IU/ml χαρακτηρίζονται «απροσδιόριστα» επειδή μια απόκριση κατά 25% υψηλότερη στα αντιγόνα CMV ενδέχεται να είναι εκτός της κλίμακας μέτρησης του προσδιορισμού.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η λήψη αρνητικού αποτελέσματος στη δοκιμασία QFT-Plus δεν αποκλείει το ενδεχόμενο μόλυνσης από <i>M. tuberculosis</i> ή ενεργής νόσου φυματίωσης: ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ενδέχεται να οφείλονται στο στάδιο της μόλυνσης (π.χ. εάν το δοκίμιο ληφθεί προτού αναπτυχθεί κυτταρομεσολαβούμενη απόκριση), σε συννοσηρές παθήσεις που επηρεάζουν την ανοσολογική λειτουργία, σε λανθασμένο χειρισμό των σωληναρίων συλλογής αίματος μετά τη φλεβοκέντηση, σε λανθασμένη εκτέλεση του προσδιορισμού ή σε άλλες ανοσολογικές μεταβλητές. <p>Αναξιόπιστα ή απροσδιόριστα αποτελέσματα ενδέχεται να προκύψουν λόγω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αποκλίσεων από τη διαδικασία που περιγράφεται στο ένθετο συσκευασίας • Εσφαλμένης μεταφοράς/χειρισμού του δοκιμίου αίματος • Αυξημένων επιπέδων IFN-γ στην κυκλοφορία ή παρουσίας ετερόφιλων αντισωμάτων • Υπέρβασης των επικυρωμένων χρόνων διατήρησης του δείγματος αίματος από την αιμοληψία έως την επώαση.
<p>5.2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις</p>	<p>Μη χρησιμοποιήσετε το κιτ εάν κάποιο φιαλίδιο αντιδραστήριου παρουσιάζει ενδείξεις ζημιάς ή διαρροής πριν από τη χρήση.</p> <p>Σημαντικό: Επιθεωρήστε τα φιαλίδια πριν από τη χρήση. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια συζευγμένου μορίου ή προτύπου IFN-γ με ενδείξεις ζημιάς ή εάν το σφράγισμα από καουτσούκ έχει παραβιαστεί. Μην πιάνετε σπασμένα φιαλίδια. Λάβετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την ασφαλή απόρριψη των φιαλιδίων.</p> <p>Σύσταση: Χρησιμοποιήστε εργαλείο αποσφράγισης για να ανοίξετε</p>

τα φιαλίδια Συζευγμένου μορίου ή Προτύπου IFN- γ , ώστε να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο τραυματισμού από το μεταλλικό πρεσαριστό κάλυμμα.

Εάν υποψιάζεστε ότι τα σωληνάρια QFT-Plus Blood Collection Tube έχουν υποστεί ζημιά ή έχει διακυβευτεί η στειρότητά τους, επικοινωνήστε με το τμήμα τεχνικής υποστήριξης της QIAGEN.

Σε μερικά αντιδραστήρια QFT-Plus χρησιμοποιείται ως συντηρητικό θιμεροσάλη, η οποία μπορεί να είναι τοξική κατά την κατάποση, εισπνοή ή επαφή με το δέρμα. Κατά την εργασία με χημικές ουσίες φοράτε πάντα κατάλληλη προστατευτική ποδιά εργαστηρίου, γάντια μίας χρήσης και προστατευτικά γυαλιά. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στα σχετικά δελτία δεδομένων ασφάλειας (Safety Data Sheets, SDS) τα οποία είναι διαθέσιμα online σε εύχρηστη και συμπιεσμένη μορφή PDF στη διεύθυνση www.qiagen.com/safety, όπου μπορείτε να τα δείτε και να τα εκτυπώσετε.

Διάλυμα QuantiFERON Enzyme Stopping Solution Περιέχει: θειικό οξύ. Προειδοποίηση! Μπορεί να διαβρώσει μέταλλα. Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος. Προκαλεί σοβαρό ερεθισμό των ματιών. Να φοράτε προστατευτικά γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.

Διάλυμα QuantiFERON Enzyme Substrate Solution Προειδοποίηση! Προκαλεί ήπιο ερεθισμό του δέρματος. Να φοράτε προστατευτικά γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.

Πράσινο αραιωτικό QuantiFERON Green Diluent:

Περιέχει: ταρτραζίνη. Προειδοποίηση! Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. Να φοράτε προστατευτικά

	<p>γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Το ανασυσταθέν πρότυπο του kit μπορεί να διατηρηθεί μέχρι και για 3 μήνες εφόσον φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Σημειώστε την ημερομηνία ανασύστασης του προτύπου του kit. • Το ανασυσταθέν συμπύκνωμα συζευγμένου μορίου 100X πρέπει να επιστραφεί σε χώρο φύλαξης με θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και πρέπει επίσης να χρησιμοποιηθεί εντός 3 μηνών. Σημειώστε την ημερομηνία ανασύστασης του διαλύματος συζευγμένου μορίου. • Το διάλυμα εργασίας του συζευγμένου μορίου πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών από την παρασκευή του. • Το ρυθμιστικό διάλυμα πλύσης σε συγκέντρωση εργασίας μπορεί να φυλαχτεί σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 2 εβδομάδες.
<p>5.3 Άλλες σχετικές πτυχές της ασφάλειας, συμπεριλαμβανόμενης μιας περίπτωσης οποιασδήποτε διορθωτικής ενέργειας για την ασφάλεια κατά τη χρήση (FSCA, συμπεριλαμβανόμενης της FSN), εάν υπάρχει</p>	<p>Δεν έχουν πραγματοποιηθεί διορθωτικές ενέργειες για την ασφάλεια κατά τη χρήση για τον προσδιορισμό QFT TB Plus. Δεν έχουν εντοπιστεί νέοι κίνδυνοι για αυτό το προϊόν.</p>

6. Περίληψη της έκθεσης αξιολόγησης απόδοσης και παρακολούθηση απόδοσης μετά τη διάθεση στην αγορά (Performance evaluation and post-market performance follow-up, PMPF)

6.1 Περίληψη της επιστημονικής εγκυρότητας του ιατροτεχνολογικού προϊόντος

Ο προσδιορισμός QFT-Plus, συμπεριλαμβανομένων των προηγούμενων εκδόσεων, μετράει την παραγωγή IFN- γ από ειδικά για το MTB T κύτταρα για τον προσδιορισμό της *in vitro* απόκρισης στα αντιγόνα που σχετίζονται με τη λοίμωξη από MTB. Παρακάτω ακολουθεί μια σύνοψη της επιστημονικής βάσης για τον προσδιορισμό QFT-Plus, που συνδέει την παραγωγή της αναλυόμενης ουσίας, IFN- γ , από T κύτταρα κατά την έκθεση σε αντιγόνα MTB με την ανίχνευση της κλινικής κατάστασης, λοίμωξης από MTB (TBI).

Οι τρέχουσες εθνικές και διεθνείς συστάσεις αναγνωρίζουν την κρίσιμη σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου TBI ως βασικό παράγοντα για τη μείωση και την εξάλειψη της επίπτωσης της φυματίωσης. Δεδομένου ότι η TBI είναι μια μη μολυσματική κατάσταση, μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με έμμεσες ανοσολογικές μεθόδους. Οι δύο κύριες μεθοδολογίες για τη διάγνωση LTBI περιλαμβάνουν τις δερματικές δοκιμασίες φυματίνης (TST) και τους προσδιορισμούς απελευθέρωσης ιντερφερόνης γάμμα (IGRA) [Παγκόσμια Έκθεση για τη φυματίωση του ΠΟΥ 2023 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>].

Ο προσδιορισμός QFT-Plus είναι ο πιο αναγνωρισμένος IGRA για τη διάγνωση της TBI σε όλον τον κόσμο. Πολλές δημοσιεύσεις καταδεικνύουν την εξαιρετική του απόδοση σε ομάδες υψηλού κινδύνου και από τον Οκτώβριο του 2023, χρησιμοποιήθηκαν πάνω από 100 εκατομμύρια δοκιμασίες παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, η εξαιρετική απόδοση (υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα) του προσδιορισμού QFT-Plus καταδείχθηκε για τις κύριες ομάδες υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, των ατόμων που ζουν με HIV, εκείνων που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία, των μεταναστών, των επαφών με ενεργή φυματίωση κ.λπ. [1, 2, 3, 4]. Η εξαιρετική απόδοση του προσδιορισμού QFT-Plus σε διάφορες ομάδες υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, έχει επιβεβαιωθεί σε αρχικές μελέτες, καθώς και σε συστηματικές και αφηγηματικές ανασκοπήσεις [5].

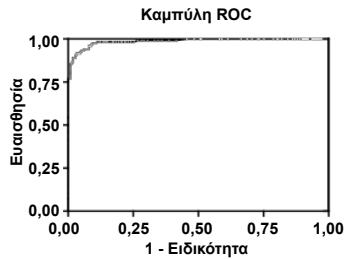
Ο προσδιορισμός QFT-Plus έχει προταθεί τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] όσο και από Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC),

καθώς και από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου Νόσων (European Centre for Disease Control, ECDC) [9]. Οι συστάσεις των διεθνών φορέων βασίστηκαν σε πολλαπλές δημοσιεύσεις, συμπεριλαμβανομένων πρωτότυπων εγγράφων και συστηματικών ανασκοπήσεων που καταδεικνύουν την εξαιρετική απόδοση του προσδιορισμού QFT-Plus σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ομάδων κινδύνου που ορίζονται από τον ΠΟΥ για λοίμωξη από φυματίωση και επανενεργοποίηση της φυματίωσης.

Δημοσιευμένες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο προσδιορισμός QFT-Plus έχει υψηλότερη ευαισθησία σε επαφές εντός οικιακού περιβάλλοντος και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (HIV, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ηλικιωμένοι και άτομα με χαμηλό αριθμό CD4 T κυττάρων), επιδεικνύοντας μη κατώτερη ειδικότητα έναντι της δοκιμασίας QFT-GIT (προηγούμενη γενιά) [10, 11].

1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1587-90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869677
2. Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®-TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON®-TB Gold In-Tube and T-Spot®.TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly. *J Infect Chemother.* 2021;27(12):1716-1722. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.016
3. Ho CS, Feng PI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):85-96. doi:10.1016/S1473-3099(21)00145-6
4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother.* 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018
5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in *Pediatrics.* 2020 May;145(5)]. *Pediatrics.* 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930
6. WHO, M1.2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'.

	<ol style="list-style-type: none"> 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 Σύνοψη δεδομένων απόδοσης από ισοδύναμο ιατροτεχνολογικό προϊόν, εάν υπάρχει	<p>Δεν υπάρχει</p>
6.3 Σύνοψη δεδομένων απόδοσης από μελέτες που εκπονήθηκαν για το ιατροτεχνολογικό προϊόν πριν από τη σήμανση CE	<p>Μια περίληψη των μελετών αναλυτικής και κλινικής απόδοσης παρέχεται παρακάτω:</p> <p>Τιμή αποκοπής προσδιορισμού</p> <p>Η τιμή αποκοπής του προσδιορισμού QFT-Plus καθορίστηκε με τη χρήση δεδομένων από 216 άτομα χωρίς προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για έκθεση σε φυματίωση, τα οποία είχαν εμβολιαστεί με BCG και θεωρήθηκε ότι δεν είχαν λοίμωξη, καθώς και 118 άτομα με λοίμωξη από <i>M. tuberculosis</i> επιβεβαιωμένη μέσω καλλιέργειας. Τα δεδομένα ευαισθησίας και ειδικότητας συνδυάστηκαν και αναλύθηκαν μέσω ανάλυσης καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operator Characteristic, ROC). Τα δεδομένα ευαισθησίας και ειδικότητας που αναλύθηκαν μέσω ανάλυσης ROC κατέδειξαν ότι η βέλτιστη τιμή αποκοπής της δοκιμασίας ELISA ήταν 0,35 IU/ml (βλ. Εικόνα 1 Πίνακας 1).</p>



Εικόνα 1. Καμπύλη ROC για τις αποκρίσεις ESAT-6 και CFP-10

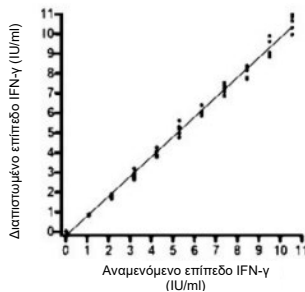
Πίνακας 1. Τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας για τη δοκιμασία ELISA σε διάφορες τιμές αποκοπής

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

Τιμή αποκοπής IU/ml IFN-γ	% ευαισθησίας	95% ΔΕ	% ειδικότητας	95% ΔΕ	Ευαισθησία + Ειδικότητα
0,47	85,59	77,94% έως 91,38%	99,08	96,71% έως 99,89%	184,67
0,48	84,75	76,97% έως 90,70%	99,08	96,71% έως 99,89%	183,83
0,50	83,90	76,00% έως 90,02%	99,08	96,71% έως 99,89%	182,98

Γραμμικότητα

Η γραμμικότητα του προσδιορισμού QFT-Plus ELISA αποδείχθηκε με τυχαία τοποθέτηση 5 επαναληπτικών δειγμάτων από 11 δεξαμενές πλάσματος με γνωστές συγκεντρώσεις IFN-γ πάνω στην πλάκα ELISA. Η καμπύλη γραμμικής παλινδρόμησης έχει κλίση $1,002 \pm 0,011$ και συντελεστή συσχέτισης 0,99 (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Απεικόνιση ανάλυσης παλινδρόμησης μελέτης γραμμικότητας – Υψηλή μέση τιμή δεξαμενής = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Αναμενόμενη}$.

Αναπαραγωγιμότητα

Διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη αναπαραγωγιμότητας για την εκτίμηση της απόδοσης του προσδιορισμού QFT-Plus μεταξύ κέντρων μελέτης με πολλαπλούς χειριστές. Η μελέτη αυτή ήταν προοπτική και πραγματοποιήθηκε σε τρία εξωτερικά κέντρα εξέτασης και ένα κέντρο συλλογής. Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 32 θετικά και 34 αρνητικά άτομα (επιβεβαιωμένα βάσει της δοκιμασίας QFT). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αντιπροσώπευαν τις ομάδες μικτού κινδύνου για έκθεση σε TB λόγω του επαγγέλματός τους ή ως αλλοδαποί εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας με καταγωγή από περιοχή με ποσοστό νόσησης από TB πάνω από 50/100.000. Από κάθε

συμμετέχοντα στη μελέτη παραστέθηκαν τρία σωληνάρια αιμοληψίας με λιθιούχο ηπαρίνη στο κέντρο συλλογής. Έπειτα, τα σωληνάρια αιμοληψίας λιθιούχου ηπαρίνης μεταφέρθηκαν σε κάθε ένα από τα τρία κέντρα εξέτασης, όπου κλασματοποιήθηκαν σε δύο σετ σωληναρίων QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen, και Nil) και, στη συνέχεια, εξετάστηκαν σύμφωνα με τη διαδικασία του προσδιορισμού QFT-Plus. Σε κάθε κέντρο, τουλάχιστον δύο χειριστές διεξήγαγαν τις δύο δοκιμασίες ανά συμμετέχοντα στη μελέτη ανεξάρτητα. Κάθε χειριστής ήταν τυφλοποιημένος ως προς τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τον άλλο χειριστή και τυφλοποιημένος ως προς το αποτέλεσμα της δοκιμασίας QFT του συμμετέχοντα στη μελέτη. Παρήχθησαν έξι αποτελέσματα και στα τρία κέντρα εξέτασης για καθέναν από τους 66 συμμετέχοντες στη μελέτη, για συνολικά 396 σημεία δεδομένων. Η σύνοψη των αποτελεσμάτων της μελέτης αναπαράγωγιμότητας φαίνεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Σύνοψη αποτελεσμάτων μελέτης αναπαράγωγιμότητας – ποσοστό συμφωνίας εντός κέντρου των ποιοτικών αποτελεσμάτων μεταξύ χειριστών, N = 66 δείγματα ασθενών

Κέντρο 1 – 2 χειριστές	Κέντρο 2 – 2 χειριστές	Κέντρο 3 – 3 χειριστές
64/66 = 96,97% Συμφωνία ποιοτικών αποτελεσμάτων για το σετ σωληναρίων 1 και το σετ σωληναρίων 2	64/66 = 96,97% Συμφωνία ποιοτικών αποτελεσμάτων για το σετ σωληναρίων 1 και το σετ σωληναρίων 2	59/66 = 89,39% Συμφωνία ποιοτικών αποτελεσμάτων για το σετ σωληναρίων 1 και το σετ σωληναρίων 2

Η ποσοστιαία συμφωνία ποιοτικών αποτελεσμάτων σε όλα τα κέντρα της μελέτης είναι 94,7% (375/396). Σε αυτόν τον υπολογισμό, ο συνολικός αριθμός των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας σε συμφωνία (375) περιλαμβάνει τις περιπτώσεις όπου υπάρχει συμφωνία και στα 6 αποτελέσματα, στα 5 από τα 6 αποτελέσματα, στα 4 από τα 6 αποτελέσματα και στα 3 από τα 6 αποτελέσματα.

Επαναληψιμότητα μεταξύ παρτίδων

Διεξήχθη μια μελέτη για τον καθορισμό της μεταβλητότητας μεταξύ παρτίδων των σωληναρίων αιμοληψίας QFT-Plus Blood Collection Tubes συγκριτικά με τα σωληνάρια QFT. Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 30 άτομα (15 θετικά για TB και 15 αρνητικά για TB, με επιβεβαίωση μέσω της δοκιμασίας QFT). Σε αυτήν τη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν τρεις χωριστές παρτίδες σωληναρίων αιμοληψίας QFT-Plus, TB1, TB2 και QFT TB Blood Collection Tubes. Εξετάστηκαν τρία επαναληπτικά δείγματα ανά δότη ανά παρτίδα σωληναρίων αιμοληψίας. Εξετάστηκαν σωληνάρια Nil και Mitogen με ένα επαναληπτικό δείγμα το καθένα. Συλλέχθηκε αίμα από κάθε συμμετέχοντα σε σωληνάρια αιμοληψίας με λιθιούχο ηπαρίνη και, στη συνέχεια, 1 ml αίματος μεταφέρθηκε σε κάθε ένα

από τα σωληνάρια αιμοληψίας QFT-Plus και QFT Blood Collection Tubes και εξετάστηκε σύμφωνα με τη διαδικασία του προσδιορισμού. Για κάθε ομάδα θετικών και αρνητικών δειγμάτων, η συνολική διασπορά των αποτελεσμάτων των σωληναρίων QFT-Plus Tube δεν πρέπει να ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τη συνολική διασπορά των αποτελεσμάτων των σωληναρίων QFT Tube. Αυτό διαπιστώθηκε από την τιμή p που προέκυψε από τον έλεγχο της Ομοιογένειας των Διασπορών (HOV) του Levene. Εάν η τιμή p δεν ήταν σημαντική ($p > 0,05$) ή/και η διασπορά των σωληναρίων QFT-Plus TB ήταν μικρότερη από τη διασπορά του σωληναρίου QFT TB, τότε υπήρχε διασπορά μεταξύ των σωληναρίων QFT-Plus και QFT TB.

Πίνακας 3. Σύγκριση διασπορών μεταξύ σωληναρίων αιμοληψίας QFT-Plus και QFT TB Blood Collection Tubes με χρήση του ελέγχου HOV του Levene

Τύπος δείγματος	Διαφορά	Επίδραση	Εξαρτώμενο	Τιμή p	Σημαντικό
Θετικό	TB2 έναντι QFT	Sub_Type (Υποτύπος)	Υπολειπόμενο	0,0378	Ναι
Θετικό	TB2 έναντι QFT	Sub_Type (Υποτύπος)	Υπολειπόμενο	0,0540	Όχι
Αρνητικό	TB2 έναντι QFT	Sub_Type (Υποτύπος)	Υπολειπόμενο	0,1025	Όχι
Αρνητικό	TB2 έναντι QFT	Sub_Type (Υποτύπος)	Υπολειπόμενο	0,6344	Όχι

Η διασπορά μεταξύ των σωληναρίων αιμοληψίας QFT-Plus και QFT TB Blood Collection Tubes δεν ήταν σημαντική, εξαιρουμένου του σωληναρίου QFT-Plus TB2 κατά τη δοκιμασία των θετικών συμμετεχόντων. Όταν αναλύθηκε η εκτίμηση της τυπικής απόκλισης, η διασπορά που παρατηρήθηκε στο σωληνάριο QFT-Plus TB2 ήταν μικρότερη (0,06089) από το σωληνάριο QFT TB (0,07641), όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Συνεπώς, η διασπορά των σωληναρίων αιμοληψίας QFT-Plus TB1 και TB2 Blood Collection Tubes δεν ήταν μεγαλύτερη από τη διασπορά του σωληναρίου QFT TB.

Πίνακας 4. Τυπική απόκλιση για το υπόλοιπο και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τους θετικούς συμμετέχοντες

Τύπος δείγματος	Υποτύπος	Εκτίμηση τυπικής απόκλισης	95% LCL	95% UCL
Θετικό	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Θετικό	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Θετικό	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Επαναληψιμότητα εντός της ίδιας παρτίδας

Διεξήχθη μια μελέτη αξιολόγησης της αναπαραγωγιμότητας εντός της ίδιας παρτίδας για τα σωληνάρια QFT-Plus Blood Collection Tubes μέσω σύγκρισης της συγκέντρωσης IFN- γ από

επαναληπτικό δείγμα αίματος σε QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Έξι κλάσματα από δείγμα αίματος που προήλθε από τους ίδιους συμμετέχοντες με επιβεβαιωμένη λοίμωξη TB υποβλήθηκαν σε ανάλυση σε 6 σωληνάρια αιμοληψίας από μία παρτίδα καθενός από τα σωληνάρια QFT-Plus tubes (TB1 και TB2). Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε σε 13 συμμετέχοντες. Ο συντελεστής %CV υπολογίστηκε για κάθε δότη και για το σύνολο των δοτών, ώστε να προκύψει ο μέσος συντελεστής %CV, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Ο συντελεστής %CV για τη μέση τιμή, την τυπική απόκλιση, την ελάχιστη τιμή, τη διάμεση τιμή και τη μέγιστη τιμή σε κάθε σωληνάριο QFT-Plus TB Blood Collection Tube σε συμμετέχοντες θετικούς για TB

Σωληνάριο QFT-Plus Tube	Μέγεθος δείγματος	Μέση (%CV)	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Διάμεση τιμή	Μέγιστη τιμή
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι ο μέσος συντελεστής %CV για τα TB1 και TB2 ήταν ~13%, ικανοποιώντας τα κριτήρια αποδοχής < 30% και παρουσιάζοντας επαναληψιμότητα εντός της ίδιας παρτίδας.

Όριο τυφλού (Limit of Blank, LoB)

Το όριο τυφλού (Limit of Blank, LoB) εκτιμήθηκε για τον προσδιορισμό QFT-Plus. Δύο επαναληπτικά δείγματα καθενός από τα 14 μεμονωμένα δείγματα φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος (όπως τα τυφλά) εξετάστηκαν με 2 παρτίδες QFTPlus ELISA από 3 χειριστές σε 3 ημέρες εξέτασης, ένας χειριστής ανά ημέρα εξέτασης για συνολικά 84 επαναληπτικά δείγματα από κάθε παρτίδα kit ELISA. Οι τιμές LoB (IU/ml) για τις 2 παρτίδες ELISA kit υπολογίστηκαν ξεχωριστά όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Τιμές LoB (IU/ml) για τις 2 παρτίδες QFT-Plus ELISA Kit

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

Η μεγαλύτερη τιμή LoB, 0,040 IU/ml, και στις δύο παρτίδες QFT-Plus ELISA kit, αναφέρθηκε ως η τελική τιμή LoB.

Όριο ανίχνευσης (Limit of Detection, LoD)

Το όριο ανίχνευσης (Limit of Detection, LoD) εκτιμήθηκε για τον προσδιορισμό QFT-Plus. Δημιουργήθηκε μια δεξαμενή ανθρώπινου πλάσματος αρνητικού για TB από τον συνδυασμό 14 μεμονωμένων δειγμάτων πλάσματος. Καθένας από τους 3 χειριστές παρασκεύασε ένα πρότυπο πυκνό διάλυμα αναφοράς IFN- γ 1,0 IU/ml αραιωμένο σε ρυθμιστικό διάλυμα. Πραγματοποιήθηκε μια σειρά αραιώσεων 8 συγκεντρώσεων. Η μελέτη διεξήχθη σε διάστημα 3 ημερών, από 3 εναλλασσόμενους χειριστές και με τη χρήση 2 παρτίδων QFT-Plus ELISA kit. Για κάθε ημέρα εξέτασης, εξετάστηκαν 5 επαναληπτικά δείγματα κάθε συγκέντρωσης εντός κάθε συνόλου των σειρών αραιώσης για συνολικά 45 επαναληπτικά δείγματα για κάθε αραιώση συγκέντρωσης IFN- γ για κάθε παρτίδα QFT-Plus ELISA kit. Η τιμή LoD για καθεμία από τις παρτίδες QFT-Plus ELISA kit που εξετάστηκαν υπολογίστηκε χωριστά, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Εκτιμώμενες τιμές LoD (IU/ml) για τις 2 παρτίδες QFT-Plus ELISA Kit

Kit QFT-Plus ELISA Kit	Πιθανότητα	Εκτιμώμενη συγκέντρωση (IU/ml)	Κατώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% για την εκτίμηση	Ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% για την εκτίμηση
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Παρεμβαλλόμενες ουσίες

Διεξήχθη μια μελέτη για τον καθορισμό των επιδράσεων δυνητικά παρεμβαλλόμενων ουσιών στην απόδοση της ανίχνευσης IFN- γ από το QFT-Plus ELISA. Οι παρεμποδιστές που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την εξέταση ήταν: τριγλυκερίδια (ολικά), αιμοσφαιρίνη, πρωτεΐνη (ολική ορού), χολερυθρίνη (συζευγμένη), χολερυθρίνη (μη συζευγμένη), θειική αβκαβίρη, κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη. Παρασκευάστηκαν πέντε δεξαμενές πλάσματος με γνωστές συγκεντρώσεις IFN- γ με τη χρήση διαφορετικών συγκεντρώσεων παρεμποδιστών. Το βασικό επίπεδο IFN- γ της δεξαμενής παρασκευάστηκε προηγουμένως με μια προκαθορισμένη ποσότητα IFN- γ (περίπου 0,21, 0,45 και 1,4 IU/ml). Αυτή η δεξαμενή χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την παρασκευή των δεξαμενών παρεμποδιστών. Οι συγκεντρώσεις παρεμποδιστών που εξετάστηκαν ήταν 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl και 20 mg/dl. Οι στοχευόμενες συγκεντρώσεις παρεμποδιστών βασίστηκαν σε διαστήματα αναφοράς, παθολογικές τιμές, θεραπευτικές εύρη και τοξικά εύρη, ή στις συστάσεις ανά προμηθευτή ή τα γενικά κλινικά επίπεδα. Εξετάστηκαν έξι επαναληπτικά δείγματα για κάθε επίπεδο

συγκέντρωσης δείγματος παρεμποδιστή. Για κάθε συγκέντρωση δείγματος, διεξήχθη μια εξέταση T δύο δειγμάτων, με σύγκριση της διαφοράς στη μέση τιμή log₁₀ (IU/ml) του επιπέδου του κύριου παρεμποδιστή ως προς τον μάρτυρα (δηλ. επίπεδο χωρίς παρεμποδιστή), όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 και στον Πίνακα 9. Αναφέρθηκαν επίσης η εκτιμώμενη διαφορά στη μέση απόκριση, μαζί με τα αντίστοιχα όρια αμφίπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95%, καθώς και η τιμή p.

Πίνακας 8. Log₁₀ IU/ml: Συνοπτικός πίνακας εξέτασης T για τις διαφορές στις μέσες τιμές μεταξύ του επιπέδου μάρτυρα και του κύριου επιπέδου παρεμποδιστή για κάθε παρεμποδιστή και επίπεδο συγκέντρωσης IFN-γ.

Παρεμποδιστής	Επίπεδο παρεμποδιστή	Συγκέντρωση δείγματος (IU/ml)	Διασπορές	Μέση διαφορά	Κατώτερο 95% ΔΕ	Ανώτερο 95% ΔΕ	Τιμή p	Επιτυχές
Τριγλυκερίδια	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ναι
		0,45	Ίσο	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ναι
		0,21	Ίσο	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ναι
Αιμοσφαιρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ναι
		0,45	Ίσο	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ναι
		0,21	Ίσο	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ναι
Πρωτεΐνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ναι
		0,45	Ίσο	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ναι
		0,21	Ίσο	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ναι
Συζευγμένη χολερυθρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ναι
		0,45	Ίσο	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ναι
		0,21	Ίσο	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ναι
Μη συζευγμένη χολερυθρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ναι
		0,45	Ίσο	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ναι
		0,21	Ίσο	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ναι
Αβακαβίρη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ναι
		0,45	Ίσο	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ναι
		0,21	Ίσο	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ναι
Κυκλοσπορίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ναι
		0,45	Ίσο	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ναι
		0,21	Ίσο	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ναι
Πρεδνιζολόνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ναι
		0,45	Ίσο	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ναι
		0,21	Ίσο	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ναι

Πίνακας 9. Log₁₀ IU/ml: Συνοπτικός πίνακας εξέτασης T για τις διαφορές στις μέσες τιμές μεταξύ του επιπέδου μάρτυρα και του υψηλού επιπέδου παρεμποδιστή για κάθε παρεμποδιστή και επίπεδο συγκέντρωσης IFN-γ

Παρεμποδιστής	Επίπεδο παρεμποδιστή	Συγκέντρωση δείγματος (IU/ml)	Διασπορές	Μέση διαφορά	Κατώτερο 95% ΔΕ	Ανώτερο 95% ΔΕ	Τιμή p	Επιτυχές
Τριγλυκερίδια	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,053	-0,004	0,1 10	0,063	Ναι
		0,45	Ίσο	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Ναι
		0,21	Ίσο	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ναι
Αιμοσφαιρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ναι
		0,45	Ίσο	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ναι
		0,21	Ίσο	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ναι
Πρωτεΐνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ναι
		0,45	Ίσο	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ναι
		0,21	Ίσο	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ναι
Συζευγμένη χολερυθρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ναι
		0,45	Ίσο	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ναι
		0,21	Ίσο	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ναι
Μη συζευγμένη χολερυθρίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ναι
		0,45	Ίσο	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ναι
		0,21	Ίσο	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ναι
Αβακαβίρη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ναι
		0,45	Ίσο	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ναι
		0,21	Ίσο	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ναι
Κυκλοσπορίνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ναι
		0,45	Ίσο	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ναι
		0,21	Ίσο	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ναι
Πρεδνιζολόνη	Υψηλό	1,4	Ίσο	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ναι
		0,45	Ίσο	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ναι
		0,21	Ίσο	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ναι

Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του κύριου επιπέδου παρεμποδιστή και του επιπέδου μάρτυρα (επίπεδο χωρίς παρεμποδιστή), καθώς και για το υψηλό επίπεδο παρεμποδιστή, εκτός από το επίπεδο συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων 0,45 IU/ml. Η μέση διαφορά προσδιορίστηκε εντός του εύρους +/- 2 τυπικών αποκλίσεων. Αυτό καταδεικνύει ότι η διαφορά βρίσκεται εντός της αναμενόμενης μεταβλητότητας του προσδιορισμού και ότι τα τριγλυκερίδια δεν επηρέασαν τον προσδιορισμό QFT-Plus ELISA.

Κλινική απόδοση

Κλινική ειδικότητα

Διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησης της κλινικής ειδικότητας του προσδιορισμού QFT-Plus, στην οποία συμμετείχαν 733 άτομα που θεωρήθηκε ότι παρουσίαζαν χαμηλό κίνδυνο λοίμωξης από *M. tuberculosis* ή δεν παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου για έκθεση σε λοίμωξη ή εμφάνιση της νόσου. Οι παράγοντες κινδύνου για έκθεση στη φυματίωση προσδιορίστηκαν με ένα τυπικό ερωτηματολόγιο κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η μελέτη διεξήχθη σε 4 ανεξάρτητα ερευνητικά κέντρα: 1 στις Ηνωμένες Πολιτείες, 2 στην Ιαπωνία και 1 στην Αυστραλία. Ο προσδιορισμός QFT-Plus συγκρίθηκε με τον προσδιορισμό QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Στην Εικόνα 3, παρέχεται μια σύνοψη των δεδομένων απόδοσης κλινικής ειδικότητας, στρωματοποιημένων ανά ερευνητικό κέντρο μελέτης και περιοχή μελέτης.

Τα αποτελέσματα της απόδοσης βασίζονται στον συνολικό αριθμό των έγκυρων δοκιμασιών. Δεν υπήρξαν απροσδιόριστα αποτελέσματα.

Κέντρο	N	Θετικό		Αρνητικό		Απροσδιόριστο		Ειδικότητα (95% ΔΕ)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Ηνωμένες Πολιτείες									
(#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)
Ιαπωνία									
(#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)
Σύνολο Ιαπωνίας	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85–99,52)	97,83% (315/322) (95,6–98,9)
Αυστραλία									
(#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)

Εικόνα 3. Ειδικότητα του QFT-Plus

Η ειδικότητα του QFT-Plus ήταν 98,11% στις ΗΠΑ, 97,83% στην Ιαπωνία και 95,48% στην Αυστραλία. Η συνολική ειδικότητα του QFT-Plus ήταν 97,27% (713/733). Η ειδικότητα του QFT ήταν 99,06% στις ΗΠΑ, 98,76% στην Ιαπωνία και 95,98% στην

Αυστραλία. Η συνολική ειδικότητα του QFT-Plus ήταν 98,09% (719/733).

Τα αποτελέσματα αναλύονται ανά τύπο σωληναρίου αντιγόνου TB και σε συνδυασμούς σωληναρίων στην Εικόνα 4 για να παρουσιαστούν ενδεικτικά τα αναμενόμενα αποτελέσματα σε έναν πληθυσμό χαμηλού κινδύνου.

Ερμηνεία βάσει αντιγόνου TB - Nil				
IU/ml σε	TB1	TB2	QFT-Plus (θετικά ανά TB1 ή/και TB2)*	Συμφωνία θετικών για TB1 και TB2 (ανάλυση εναλλάξ)†
Θετικό	10	18	20	8
Αρνητικό	723	715	713	725
Απροσδιόριστο	0	0	0	0
Ειδικότητα (95% ΔΕ)	–	–	97,3% (713/733) (95,8–98,2)	–
Ποσοστό αρνητικότητας (95% ΔΕ)	98,6% (723/733) (97,5–99,3)	97,5% (715/733) (96,2–98,4)	–	98,9% (725/733) (97,9–99,5)

* Ερμηνεία βάσει αντιγόνου TB – τιμές Nil >0,35 IU/ml και στα δύο (TB1 και TB2) ή σε οποιοδήποτε σωληνάριο TB για την ικανοποίηση των κριτηρίων ερμηνείας για τον προσδιορισμό της δοκιμασίας QFT-Plus (TB1 ή TB2) ως θετικής.

† Η ανάλυση εναλλάξ παρέχεται μόνο για σκοπούς πληροφόρησης.

Εικόνα 4. Ειδικότητα του QFT-Plus για κάθε σωληνάριο αντιγόνου TB.

Στα άτομα με χαμηλό κίνδυνο λοίμωξης από TB, 20 από τα 733 άτομα έδωσαν θετικό αποτέλεσμα. Εξ αυτών, μόνο 8 άτομα έδωσαν τιμή > 0,35 IU/ml και στα δύο σωληνάκια, TB1 και TB2.

Διεξήχθη σύγκριση των προσδιορισμών QFT και QFT-Plus στο πλαίσιο της κοόρτης της μελέτης χαμηλού κινδύνου και καταδείχθηκε συνολική συμφωνία 97,5% (715/733) και ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών 98,3% (707/719).

Κλινική ευαισθησία

Δεν υπάρχει καθοριστική πρότυπη δοκιμασία για την LTBI, αλλά ένα υποκατάστατο είναι η μικροβιολογική καλλιέργεια του *M. tuberculosis*, καθώς η λοίμωξη από TB αποτελεί απαραίτητο πρόδρομο της νόσου.

Διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησης της κλινικής ευαισθησίας του προσδιορισμού QFT-Plus, στην οποία συμμετείχαν 434 άτομα που παρουσίαζαν σημεία και συμπτώματα ενεργής νόσου *M. tuberculosis* επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ή/και PCR και που δεν λάμβαναν θεραπεία για την TB ή είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία ≤ 14 ημέρες πριν από την αιμοληψία. Η μελέτη διεξήχθη σε 7 ανεξάρτητα ερευνητικά κέντρα: 3 στις

Ηνωμένες Πολιτείες, 3 στην Ιαπωνία και 1 στην Αυστραλία. Ο προσδιορισμός QFT-Plus συγκρίθηκε με το GIT. Στην Εικόνα 5, παρέχεται μια σύνοψη των δεδομένων απόδοσης κλινικής ευαισθησίας, στρωματοποιημένα ανά ερευνητικό κέντρο μελέτης και χώρα. Τα αποτελέσματα της απόδοσης βασίζονται στον συνολικό αριθμό των έγκυρων δοκιμασιών. Η συχνότητα των απροσδιόριστων αποτελεσμάτων για τα GIT και QFT-Plus ήταν 2,3% (10/434) και 2,5% (11/434), αντίστοιχα.

Κέντρο	Θετικό		Αρνητικό		Απροσδιόριστο		Ευαισθησία (n/N) (95% ΔΕ)		
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Ηνωμένες Πολιτείες									
(#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)
Σύνολο Ηνωμένων Πολιτειών	53	47	47	6	6	0	0	88,7% (47/53) (77,4–94,7)	88,7% (47/53) (77,4–94,7)
Ιαπωνία									
(#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)
Σύνολο Ιαπωνίας	352	328	322	15	19	9	11	95,63% (328/343) (92,91–97,33)	94,43% (322/341) (91,5–96,4)
Αυστραλία									
(#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)

Εικόνα 5. Σύνοψη απόδοσης μελέτης κλινικής ευαισθησίας στρωματοποιημένης ανά κέντρο, χώρα και σύνολο

Λάβετε υπόψη ότι η ανάλυση στην Εικόνα 5 δεν περιλαμβάνει απροσδιόριστα αποτελέσματα.

Η ευαισθησία της δοκιμασίας QFT-Plus ήταν 88,7% στις ΗΠΑ, 94,43% στην Ιαπωνία και 100,0% στην Αυστραλία. Η συνολική ευαισθησία της δοκιμασίας QFT-Plus ήταν 94,09% (398/423). Η ευαισθησία της δοκιμασίας QFT ήταν 88,7% στις ΗΠΑ, 95,63% στην Ιαπωνία και 96,43% στην Αυστραλία. Η συνολική ευαισθησία της δοκιμασίας QFT ήταν 94,81% (402/424).

Τα αποτελέσματα αναλύονται ανά τύπο σωληναρίου αντιγόνου TB και σε συνδυασμούς σωληναρίων στην Εικόνα 6 για να παρουσιαστούν ενδεικτικά τα αναμενόμενα αποτελέσματα σε έναν πληθυσμό χαμηλού κινδύνου με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από TB.

Ερμηνεία βάσει TB Αντιγόνο Nil IU/ml σε	TBI	TB2	QFT-Plus (θετικά ανά TB1 ή/και TB2)
Θετικό	388	397	398
Αρνητικό	32	26	25
Απροσδιόριστο	14	11	11
Ευαισθησία (95% ΔΕ)	–	–	94% (398/423) (91,4–96,0)
Ποσοστό θετικότητας* (95% ΔΕ)	92,4% (388/420) (89,4–94,6)	93,9% (397/423) (91,1–95,8)	–

*Εξαιρουμένων απροσδιόριστων τιμών.

Εικόνα 6. Αποτελέσματα μελέτης ευαισθησίας του QFT-Plus ανά σωληνόριο αντιγόνο TB.

Η σύγκριση των προσδιορισμών GIT και QFT-Plus στο πλαίσιο της κοόρτης ενεργής TB επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια (κοόρτης μελέτης ευαισθησίας) κατέδειξε συνολική συμφωνία 95,9% και ποσοστιαία συμφωνία θετικών 97,3% (391/402).

Απόδοση σε άτομα με προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη με MTB (άτομα μικτού κινδύνου)

Διεξήχθη μια κοόρτη 601 ατόμων με μικτούς παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη TB (π.χ. θετικό αποτέλεσμα για HIV, ιστορικό θεραπείας για ενεργή ή λανθάνουσα TB, έκθεση σε περιστατικό ενεργής TB, κατάσταση HCW κ.λπ.) με αμφότερες τις δοκιμασίες QFT-GIT (=QFT) και QFT-Plus. Οι παράγοντες κινδύνου προσδιορίστηκαν με ένα τυπικό ερωτηματολόγιο και τα άτομα δεν εμφάνισαν συμπτώματα που να σχετίζονται με ενεργό φυματίωση κατά τη στιγμή της στρατολόγησης. Τα δημογραφικά στοιχεία και οι παράγοντες κινδύνου αναφέρονται στην Εικόνα 7.

Σύνολο συμμετεχόντων (601)		Αριθμός	Ποσοστό
Φύλο	Ανδρες	539	89,7%
	Γυναίκες	62	10,3%
Ηλικία (έτη)	Εύρος Μέσος όρος	18–70 46,7	–
Εμβολιασμός με BCG	Ναι	15	2,5%
	Όχι	586	97,5%
HIV–θετικό ή θετικό σε έλεγχο για HTLV άτομο	Ναι	12	2,0%
	Όχι	589	98%
Προηγούμενη διάγνωση ενεργής TB	Ναι	11	1,8%
	Όχι	590	98,2%
Θετική δερματική δοκιμασία φυματίνης (TST)/Mantoux για TB	Ναι	47	7,8%
	Όχι	554	92,2%
Προηγούμενη λήψη θεραπείας για ενεργή ή λανθάνουσα TB	Ναι	35	5,8%
	Όχι	566	94,2%
Διαμονή, εργασία ή εθελοντική εργασία (> 1 μήνα) σε συμφρονιστικό ίδρυμα	Ναι	373	62,1%
	Όχι	228	37,9%
Διαμονή, εργασία ή εθελοντική εργασία (> 1 μήνα) σε άσυλο αστέγων	Ναι	525	87,4%
	Όχι	76	12,6%

Άτομο εργαζόμενο στον τομέα της υγείας	Ναι	8	1,3%
	Όχι	593	98,7%
Στενή επαφή με πιθανό ή επιβεβαιωμένο κρούσμα ενεργής φυματίωσης	Ναι	9	1,5%
	Όχι	592	98,5%

Εικόνα 7. Δημογραφικά στοιχεία και παράγοντες που συσχετίζονται με τον κίνδυνο λοίμωξης TB σε μια μικτή κοόρτη.

Σε αυτόν τον πληθυσμό, 68/601 (11,3%) άτομα έδωσαν θετικό αποτέλεσμα QFT-Plus. Από τους 68 θετικούς συμμετέχοντες στον προσδιορισμό QFT-Plus, συνολικά 62 άτομα βρέθηκαν θετικά και με τα δύο σωληνάρια TB1 και TB2, 2 άτομα βρέθηκαν θετικά μόνο με το TB1 και 4 άτομα βρέθηκαν θετικά μόνο με το TB2. Δεν παρατηρήθηκαν απροσδιόριστα αποτελέσματα (0/601).

QFT	Θετικό (+)	Αρνητικό (-)	Σύνολο
Θετικό (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Αρνητικό (-)	1*	532
Σύνολο	64	537	601

*Και στα 6 ασύμφωνα δείγματα All, τα επίπεδα IFN-γ των σωληναρίων αντιγόνου TB ήταν κοντά στην τιμή αποκατής προσδιορισμού.

Εικόνα 8. Σύνοψη απόδοσης: QFT-Plus έναντι QFT σε άτομα με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για LTBI.

Η ποσοστιαία συμφωνία θετικών (Positive Percent Agreement, PPA) και η ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών (Negative Percent Agreement, NPA) μεταξύ της δοκιμασίας QFT και της δοκιμασίας QFT-Plus είχαν ως εξής:

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

Η Εικόνα 8 απεικονίζει την απόδοση της δοκιμασίας QFT-Plus συγκριτικά με τη δοκιμασία QFT σε συμμετέχοντες της μελέτης εμβολιασμένους με BCG.

QFT	Θετικό (+)	Αρνητικό (-)	Σύνολο
Θετικό (+)	66	5	71
QFT-Plus	Αρνητικό (-)	3	268
Σύνολο	69	273	342*

* Δύο συμμετέχοντες της μελέτης ευαισθησίας εξαιρέθηκαν από την ανάλυση λόγω απροσδιόριστων αποτελεσμάτων.

Εικόνα 9. Απόδοση δοκιμασίας QFT-Plus συγκριτικά με τη δοκιμασία QFT σε συμμετέχοντες μελέτης εμβολιασμένους με BCG (συνδυασμένα δεδομένα από άτομα των μελετών ευαισθησίας, ειδικότητας και LTBI)

Τα PPA και NPA που προκύπτουν είναι τα εξής:
PPA: 95,6% (66/69), 95% ΔΕ (87,98, 98,51)

	<ul style="list-style-type: none"> NPA: 98,2% (268/273), 95% ΔΕ (95,79, 99,22) <p>Η κλινική απόδοση αποδείχθηκε με βάση μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, μελέτες κλινικής απόδοσης με δείκτες κλινικής απόδοσης όπως ευαισθησία, ειδικότητα, ποσοστιαία συμφωνία θετικών (Positive Percent Agreement, PPA), ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών (Negative Percent Agreement, NPA), σε συμφωνία με άλλους προσδιορισμούς IGRA, και (δημοσιευμένη) εμπειρία που αποκτήθηκε από διαγνωστικές εξετάσεις ρουτίνας. Η αξιολόγηση αυτών των πηγών έδειξε ότι η κλινική απόδοση της δοκιμασίας QFT-Plus επαρκεί για την προβλεπόμενη χρήση της.</p>
6.4 Σύνοψη δεδομένων απόδοσης από άλλες πηγές, εάν υπάρχουν	<p>Δεν υπάρχει</p>
6.5 Γενική σύνοψη της απόδοσης και της ασφάλειας	<p>Όσον αφορά την ασφάλεια, η συνολική εκτίμηση οφέλους-κινδύνου που βασίζεται στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και την ανασκόπηση βάσης δεδομένων, στις δραστηριότητες εκτίμησης κινδύνου (εκτίμηση ιατρικού κινδύνου, εκτιμήσεις κινδύνου παραγωγής και χρήστη), στις δραστηριότητες επαγρύπνησης που διεξάγονται από την QIAGEN και στην εμπειρία που αποκτήθηκε από διαγνωστικές εξετάσεις ρουτίνας υποστηρίζει αναλογία οφέλους-κινδύνου για τη δοκιμασία QFT-Plus και είναι επαρκής σε σχέση με την τρέχουσα εξέλιξη της τεχνολογίας.</p>
6.6 Εν εξελίξει ή προγραμματισμένη παρακολούθηση της απόδοσης μετά τη διάθεση στην αγορά	<p>Με βάση την πυκνότητα και την εγκυρότητα των διαθέσιμων αναλυτικών και κλινικών δεδομένων, προς το παρόν δεν υπάρχουν ανοιχτά ερωτήματα για το QFT-Plus. Τα αποδεικτικά στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί καταδεικνύουν ότι η δοκιμασία QFT-Plus πληροί τις απαιτήσεις αξιολόγησης απόδοσης, ο προσδιορισμός θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματικός για την προβλεπόμενη χρήση και δεν υπάρχουν αποδεκτοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι και, συνεπώς, συνήχθη το συμπέρασμα ότι επί του παρόντος δεν απαιτούνται δραστηριότητες PMPF για αυτό το ιατροτεχνολογικό προϊόν.</p> <p>Η QIAGEN έχει εφαρμόσει και διατηρεί προγράμματα επιτήρησης που παρακολουθούν τακτικά την κλινική απόδοση και την ασφάλεια του προϊόντος. Αυτό περιλαμβάνει προληπτική συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων ασφάλειας, δεδομένων απόδοσης, επιστημονικών δεδομένων και επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Τα δεδομένα μετά τη διάθεση στην αγορά</p>

	<p>συλλέγονται από διάφορες πηγές, όπως κλινική εμπειρία με το ιατροτεχνολογικό προϊόν σε χρήση ρουτίνας, σχόλια από χρήστες/διανομείς/εισαγωγείς, τάσεις, έλεγχος σχετικής δημοσιευμένης τεχνικής και επιστημονικής βιβλιογραφίας ή δεδομένα ποιότητας. Επιπλέον, αξιολογούνται αναφορές ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών.</p>
<p>7. Μετρολογική ιχνηλασιμότητα των καθορισμένων τιμών</p>	
<p>7.1 Επεξήγηση της μονάδας μέτρησης, εάν υπάρχει</p>	<p>Ο προβλεπόμενος χρήστης μπορεί εύκολα να κατανοήσει και να εφαρμόσει τις πληροφορίες και τις οδηγίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή, να ερμηνεύσει σωστά το αποτέλεσμα που παρέχει το προϊόν και να αποφύγει τις παραπλανητικές πληροφορίες.</p> <p>Το QFT-Plus Analysis Software μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση πρωτογενών δεδομένων και τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων. Είναι διαθέσιμο στον ιστότοπο www.QuantiFERON.com. Φροντίστε να χρησιμοποιήσετε την τελευταία έκδοση του QFT-Plus Analysis Software.</p> <p>Το λογισμικό εκτελεί εκτίμηση ελέγχου ποιότητας του προσδιορισμού, σχεδιάζει την πρότυπη καμπύλη και δίνει ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας για κάθε εξεταζόμενο άτομο.</p> <p>Το λογισμικό αναφέρει όλες τις συγκεντρώσεις άνω των 10 IU/ml ως «> 10» καθώς αυτές οι τιμές εμπίπτουν πέραν του επικυρωμένου γραμμικού εύρους του ELISA.</p> <p>Εναλλακτικά, αντί για τη χρήση του QFT-Plus Analysis Software, ο προσδιορισμός των αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει με την εξής μέθοδο.</p> <p><u>Παραγωγή πρότυπης καμπύλης και τιμών δειγμάτων</u></p> <p>Εάν δεν χρησιμοποιείται το QFT-Plus Analysis Software</p> <p>Για τον καθορισμό της πρότυπης καμπύλης και τον καθορισμό των τιμών IU/ml των δειγμάτων απαιτείται ένα πρόγραμμα υπολογιστικών φύλλων, όπως το Microsoft® Excel®, εάν δεν χρησιμοποιείται το λογισμικό QFT-Plus. Χρήση προγράμματος υπολογιστικών φύλλων:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Προσδιορίστε τις μέσες τιμές OD από τις επαναλήψεις του προτύπου του kit σε κάθε πλάκα. 2. Κατασκευάστε μια πρότυπη καμπύλη $\log(e)-\log(e)$, σχεδιάζοντας τις τιμές $\log(e)$ της μέσης OD (άξονας y) έναντι των τιμών $\log(e)$ της συγκέντρωσης IFN-γ των προτύπων, σε IU/ml (άξονας x), παραλείποντας το μηδενικό πρότυπο από τους υπολογισμούς αυτούς. Υπολογίστηκε τη γραμμή βέλτιστης προσαρμογής της πρότυπης καμπύλης μέσω ανάλυσης παλινδρόμησης. 3. Χρησιμοποιήστε την πρότυπη καμπύλη για να προσδιορίσετε τη συγκέντρωση της IFN-γ (IU/ml) για καθένα από τα εξεταζόμενα δείγματα πλάσματος, με βάση την τιμή OD κάθε δείγματος. 4. Αυτοί οι υπολογισμοί μπορούν να εκτελεστούν με τα πακέτα λογισμικού που συνοδεύουν τις συσκευές ανάγνωσης μικροπλακών ή με κοινό λογισμικό υπολογιστικών φύλλων ή στατιστικής επεξεργασίας (όπως το Microsoft Excel). Συνιστάται η χρήση αυτών των πακέτων για την εκτέλεση της ανάλυσης παλινδρόμησης και για τον υπολογισμό του συντελεστή διακύμανσης (%CV) για τα πρότυπα και του συντελεστή συσχέτισης (r) για την πρότυπη καμπύλη. <p>Οι τιμές IFN-γ (σε IU/ml) για τα σωληνάρια TB1, TB2, και Mitogen διορθώνονται ως προς την τιμή υποβάθρου με αφαίρεση της τιμής IU/ml που έχει προκύψει για τον αντίστοιχο μάρτυρα Nil. Αυτές οι διορθωμένες τιμές χρησιμοποιούνται για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης.</p> <p><u>Έλεγχος ποιότητας εξέτασης</u></p> <p>Η ορθότητα των αποτελεσμάτων της εξέτασης εξαρτάται από την παραγωγή μιας ορθής πρότυπης καμπύλης. Συνεπώς, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα πρότυπα πρέπει να εξετάζονται προτού ερμηνευτούν τα αποτελέσματα των εξεταζόμενων δειγμάτων.</p> <p>Για μια έγκυρη ανάλυση ELISA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η μέση τιμή OD για το πρότυπο 1 πρέπει να είναι $\geq 0,600$. • Ο συντελεστής %CV για τις τιμές των επαναληπτικών μετρήσεων του προτύπου 1 και του προτύπου 2 πρέπει να είναι $\leq 15\%$. • Οι τιμές OD των επαναληπτικών μετρήσεων του προτύπου 3 και του προτύπου 4 δεν πρέπει να διαφέρουν από τη μέση τιμή κατά περισσότερες από 0,040 μονάδες οπτικής πυκνότητας.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Ο συντελεστής συσχέτισης (r) που υπολογίζεται από τις μέσες τιμές απορρόφησης των προτύπων πρέπει να είναι $\geq 0,98$. • Εάν δεν πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια, η ανάλυση είναι άκυρη και πρέπει να επαναληφθεί. • Η μέση τιμή OD για το μηδενικό πρότυπο (πράσινο αραιωτικό) πρέπει να είναι $\leq 0,150$. Εάν οι μέσες τιμές OD είναι $> 0,150$ τότε θα πρέπει να ελεγχθεί η διαδικασία έκπλυσης των πλακών. <p>Το QFT-Plus Analysis Software υπολογίζει και αναφέρει αυτές τις παραμέτρους ελέγχου ποιότητας.</p>
7.2 Ταυτοποίηση των εφαρμοσμένων υλικών αναφοράς ή/και των διαδικασιών μετρήσεων αναφοράς υψηλού επιπέδου που χρησιμοποιούνται από τον κατασκευαστή για τη βαθμονόμηση του ιατροτεχνολογικού προϊόντος	<p>Η δοκιμασία QFT-Plus ELISA χρησιμοποιεί το πρότυπο ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IFN-γ, το οποίο έχει αναλυθεί έναντι ενός παρασκευάσματος IFN-γ αναφοράς (Αρ. αναφ. NIH: Gxg01-902-535).</p>
8. Χαρακτηριστικά και εκπαίδευση που συνιστώνται για τους χρήστες	
8.1 Χαρακτηριστικά και εκπαίδευση που συνιστώνται για τους χρήστες	<p>Το κιτ αυτό προορίζεται για επαγγελματική χρήση.</p> <p>Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον από προσωπικό με ειδική κατάρτιση και εκπαίδευση στις ορθές εργαστηριακές πρακτικές το οποίο είναι εξοικειωμένο με την τεχνολογία αυτή.</p> <p>Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον από προσωπικό με ειδική κατάρτιση και εκπαίδευση στις ορθές εργαστηριακές πρακτικές το οποίο έχει εκπαιδευτεί για τη διεξαγωγή αυτού του προσδιορισμού.</p>

Ιστορικό αναθεώρησης

Αριθμός αναθεώρησης SSP	Ημερομηνία έκδοσης	Περιγραφή αλλαγών	Η αναθεώρηση επικυρώθηκε από τον κοινοποιημένο οργανισμό
01	Φεβρουάριος 2023	Δημιουργία εγγράφου	<input checked="" type="checkbox"/> Ναι Γλώσσα επικύρωσης: Αγγλικά <input type="checkbox"/> Όχι (ισχύει μόνο για κατηγορία C (IVDR, άρθρο 48 (7)) για την οποία η SSP δεν έχει ακόμη επικυρωθεί από τον NB)
02	Φεβρουάριος 2024	Μεταφορά νέου προτύπου σύμφωνα με το MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Ναι Γλώσσα επικύρωσης: Αγγλικά <input type="checkbox"/> Όχι (ισχύει μόνο για κατηγορία C (IVDR, άρθρο 48 (7)) για την οποία η SSP δεν έχει ακόμη επικυρωθεί από τον NB)