



Februar 2024

Sammendrag av sikkerhet og ytelse for QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Versjon 1

IVD

Til in vitro-diagnostisk bruk

Til bruk med QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood Collection Tubes

CE0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Tyskland

R2 **MAT**

Sammendrag av sikkerhet og ytelse

Dette sammendraget av sikkerhet og ytelse (SSP) skal gi offentlig tilgang til et oppdatert sammendrag av de viktigste elementene som gjelder enhetens sikkerhet og ytelse.

SSP skal ikke erstatte bruksanvisningen som hoveddokument for sikker bruk av enheten, og det skal heller ikke gi diagnostiske eller terapeutiske forslag til aktuelle brukere.

Følgende informasjon er til profesjonelle brukere:

Dokumentendring: Rev. 02.

Dato for utgivelse: Februar 2024, rev. 02

Produsentens referansenummer for SSP: IR

1. Identifikasjon og generell informasjon om utstyret	
1.1 Utstyrets handelsnavn	<p>Fjerde generasjon av QuantiFERON-TB-teknologien</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) 622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA 622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes 622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25 stk.) 622526 QFT-Plus Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 622222 QFT-Plus Single Patient Pack (10 stk.) 623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25 stk.) 623526 QFT-Plus HA Tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (10 stk.)</p>
1.2 Produsentens navn og adresse	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Tyskland</p>
1.3 Produsentens individuelle registreringsnummer (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 Grunnleggende UDI-DI	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA) 4053228RTBQFT0000000002WA (QFT-rør)</p>
1.5 Europeisk nomenklatur for medisinsk utstyr (EMDN)	<p>EMDN-kode (5. nivå): W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>EMDN-kode (5. nivå): W05010101, VENOUS OR ARTERIOUS BLOOD COLLECTION DEVICES (QFT Tubes)</p>
1.6 Utstyrets risikoklasse	Klasse C

1.7 Indikasjon om det er utstyr til pasientnær testing og/eller ledsagende diagnostisk testing	QuantiFERON®.TB Gold Plus er ikke utstyr som skal brukes til pasientnær testing eller ledsagende diagnostisk testing.
1.8 Året da det første sertifikatet ble utstedt i henhold til forordning (EU) 2017/746 for utstyret	QuantiFERON-TB Gold Plus er sertifisert i henhold til EU-forordning 2017/746 i 2023.
1.9 Autorisert representant, hvis aktuelt; navn og SRN	Ikke relevant
1.10 Teknisk kontrollorgan og individuelt registreringsnummer (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Tyskland TÜV: 0197
2. Tiltent bruk av utstyret	
2.1 Bruksområde	Analysen QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) er en <i>in vitro</i> -diagnostisk test som bruker en peptidblanding som simulerer ESAT-6- og CFP-10-proteiner for å stimulere celler i heparinisert fullblod. Påvisning av interferon-gamma (IFN- γ) med enzymkoblet immunsorbent analyse (ELISA) brukes til å identifisere <i>in vitro</i> -reaksjoner på disse peptidantigenene som forbindes med Mycobacterium tuberculosis-infeksjon. QFT-Plus er en indirekte test for M. tuberculosis-infeksjon (inkludert sykdom) og skal brukes sammen med risikovurdering, radiografi og andre medisinske og diagnostiske vurderinger.

<p>2.2 Indikasjoner og målpopulasjoner</p>	<p>LTBI-testing er ønskelig når det er mulig, for å identifisere personer med høy risiko for å utvikle aktiv TB, slik at forebyggende TB-behandling kan vurderes. Basert på anbefalinger fra WHO: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), LTBI-testing er påkrevd for høyrisikogrupper, inkludert, men ikke begrenset til, husstandskontakter over 5 år, pasienter med silikose, personer som får hemodialyse, anti-TNF-behandling, klargjøring før transplantasjon samt andre risikogrupper i henhold til nasjonale retningslinjer.</p>
<p>2.3 Begrensninger og/eller kontraindikasjoner</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Resultater fra QFT-Plus-testing må brukes i sammenheng med hver enkelt persons epidemiologiske historie, aktuelle medisinske status og andre diagnostiske vurderinger. • Personer med Nil-verdier som er høyere enn 8 IE/ml, klassifiseres som "Indeterminate" (Ubestemt) fordi en 25 % høyere respons på TB-antigener kan være utenfor analysens måleområde. • Den prediktive verdien av et positivt QFT-Plus-resultat ved diagnostisering av <i>M. tuberculosis</i>-infeksjon avhenger av sannsynligheten for infeksjon, som vurderes av historiske, epidemiologiske, diagnostiske og andre funn. • En LTBI-diagnose krever at tuberkulosesykdom må utelukkes medisinsk. Dette inkluderer vurdering av aktuelle medisinske og diagnostiske tester for sykdom etter behov. • Et negativt resultat må vurderes i sammenheng med personens medisinske historikk som kan være relevant for en eventuell <i>M. tuberculosis</i>-infeksjon, og potensiell risiko for en videre utvikling til tuberkuløs sykdom, særlig for personer med redusert immunforsvar. • Avvik fra prosedyren som er beskrevet i pakningsvedlegget, kan føre til upålitelige eller ubestemte resultater: <ul style="list-style-type: none"> o feil transport/håndtering av blodprøve o forhøyede nivåer av sirkulerende IFN-γ eller tilstedeværelse av heterofile antistoffer o overskridelse av godkjente tidsfrister fra blodprøvetaking til inkubasjon

3. Beskrivelse av utstyret

3.1 Beskrivelse av utstyret, inkludert vilkårene for bruk av utstyret

Analysen QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) er en in vitro-diagnostisk test som bruker en peptidblanding som simulerer ESAT-6 og CFP-10-proteiner for å stimulere celler i heparinisert fullblod. Påvisning av interferon- γ (IFN- γ) med enzymkoblet immunsorbentanalyse (ELISA) brukes til å identifisere in vitro-reaksjoner på disse peptidantigenene som forbindes med *Mycobacterium tuberculosis*-infeksjon.

QFT-Plus er en indirekte test for *M. tuberculosis*-infeksjon (inkludert sykdom) og skal brukes sammen med risikovurdering, radiografi og andre medisinske og diagnostiske vurderinger.

Dette settet er beregnet for profesjonell bruk.

Analysen QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) skal brukes i et profesjonelt laboratoriemiljø av personell som har fått opplæring i bruk av analysen, eller av en fagperson som har fått opplæring i blodprøvetaking.

Testen QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) er den fjerde generasjonen innen QuantiFERON-TB-testteknologi som vurderer cellemediert respons gjennom en kvantitativ måling av IFN- γ i en fullblodsprøve. QFT-Plus er kvalitativ en test som måler cellemediert immunrespons (CMI-respons) på peptidantigener som simulerer mykobakterielle proteiner. Proteinene ESAT-6 og CFP-10 er fraværende i alle BCG-stammer og de fleste ikke-tuberkuløse mykobakterier, med unntak av *M. kansasii*, *M. szulgai* og *M. marinum*. Personer som er smittet med organismer fra *M. tuberculosis*-komplekset, har vanligvis lymfocytter i blodet som gjenkjenner disse antigenene og andre mykobakterieantigener. Denne gjenkjennelsesprosessen omfatter generering og sekresjon av cytokinet IFN- γ . Påvisning og etterfølgende kvantifisering av IFN- γ danner grunnlaget for denne testen.

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes er beregnet for prøvetaking, oppbevaring, inkubasjon, stimulering og transport av humant blod.

QFT-Plus er en kvalitativ analyse som bruker spesialutviklede blodprøvetakingsrør, som inneholder peptidantigener som simulerer *M. tuberculosis*-proteiner, som brukes i prøvetaking av fullblod.

	<p>Blodet inkuberes i rørene i 16 til 24 timer, og deretter høstes plasmaet og testes for tilstedeværelse av IFN-γ som produseres som en reaksjon på peptidantigenene.</p> <p>Fullblod blir tatt i de ulike QFT-Plus Blood Collection Tubes, som består av et Nil-rør, et TB1-rør, et TB2-rør og et Mitogen-rør. Alternativt kan blodprøver tas i et enkelt blodprøvetakingsrør som inneholder litium- eller natriumheparin som antikoagulant, før det overføres til QFT-Plus Blood Collection Tubes.</p> <p>Programvaren er valgfri å bruke med utstyret.</p> <p>Programvaren utfører en kvalitetskontrollvurdering av analysen, genererer en standardkurve og gir et testresultat for hver pasient. Programvaren rapporterer alle konsentrasjoner som er større enn 10 IE/ml, som ">10", ettersom disse verdiene faller utenfor det validerte lineære området til ELISA.</p>
<p>3.2 Beskrivelse av komponentene hvis utstyret er et sett (inkludert komponentenes lovmessige status, for eksempel IVD-er, medisinsk utstyr og eventuelle grunnleggende UDI-DI-er).</p>	<p>QFT-Plus ELISA selges både i et sett med 2 plater med komponenter og i en referanselaboratoriepakke som inneholder 20 plater og komponenter.</p> <p>QFT-Plus BCT selges i pakninger med 200 rør (50 Nil-, 50 TB1-, 50 TB2 og 50 mitogen-rør), 100 tubes (25 av hver rørtype), eller i pakninger for en enkelt pasient (10 individuelle pakninger der hver av dem inneholder 1 Nil-, 1 TB1-, 1 TB2- og 1 Mitogen-rør). QFT-Plus high altitude BCT finnes også i konfigurasjonene angitt over.</p> <p>Beskrivelse av komponentene i enheten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microplate strips (12 x 8 wells) (mikroplateremser (12 x 8 brønner)) • IFN-γ Standard, lyophilized (IFN-γ-standard, lyofilisert) • Green Diluent (grønn fortynningsløsning) • Conjugate 100x Concentrate, lyophilized (konjugat, 100X-konsentrat, lyofilisert) • Wash Buffer 20x Concentrate (vaskebuffer 20X-konsentrat) • Enzyme Substrate Solution (enzymsubstratløsning) • Enzyme Stopping Solution (enzymstoppløsning)

<p>3.3 Referanse til tidligere generasjoner eller varianter (hvis aktuelt) og en beskrivelse av forskjellene</p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) er 3. generasjons analyse som er en analyse i tre rør med peptider som er utviklet for å stimulere kun MTB-spesifikke CD4 T-celler.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Negative Control (Negativ kontroll) 2. TB Antigen – Påviser primært MTB-spesifikke CD4 T-celleresponser 3. Mitogen – Positive Control (Positiv kontroll) <p>QFT Plus-analysen bruker en eiendomsbeskyttet kombinasjon av peptider som er designet for kontraindikasjoner og aktivitet. QFT Plus er en analyse med fire rør som har to TB-rør for påvisning av MTB-spesifikk cellemediert respons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil – Negative Control (Negativ kontroll) 2. TB1 – Påviser primært MTB-spesifikk CD4 T-cellerespons 3. TB2 – Optimalisert for påvisning av MTB-spesifikk CD4 og CD8 T-celleresponser 4. Mitogen – Positive Control (Positiv kontroll)
<p>3.4 Beskrivelse av tilbehør beregnet på å brukes i kombinasjon med utstyret</p>	<p>Ikke relevant – QFT-Plus er en frittstående analyse.</p>
<p>3.5 Beskrivelse av annet utstyr og produkter beregnet på å brukes i kombinasjon med utstyret</p>	<p>Ikke relevant – QFT-Plus er en frittstående analyse.</p>
<p>4. Referanse til eventuelle harmoniserte standarder og anvendte felles spesifikasjoner (Common Specifications, CS)</p>	
<p>4 Harmoniserte standarder og anvendte felles spesifikasjoner (Common Specifications, CS)</p>	<p>De relevante harmoniserte standardene er fulgt for å støtte ytelseevalueringen som gjelder for QFT-Plus.</p> <p>Harmoniserte standarder (NS-EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NS-EN ISO 13612:2002+AC:2002 Funksjonsevaluering av in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr • NS-EN ISO 14971:2019, NE-EN ISO 14971:2019/A11:2021 Medisinsk utstyr – Bruk av risikostyring for medisinsk utstyr

	<ul style="list-style-type: none"> • NS-EN ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 Medisinsk utstyr – Systemer for kvalitetsstyring – Krav for å oppfylle regelverk • NS-EN ISO 17511:2021 In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Krav til å etablere metrologisk sporbarhet av verdier som er tildelt kalibratorer, materialer for pålitelighetskontroll og humane prøver • NS-EN ISO 18153:2003 In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Kvantitativ måling av substanser i biologiske prøver – Metrologisk sporbarhet av verdier for katalytisk konsentrasjon av enzymer som er tildelt til kalibratorer og kontrollmaterialer • NS-EN ISO 23640:2015 In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Stabilitetsprøving av in vitro-diagnostiske reagenser • NS-EN ISO/DIS 20916 In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Kliniske ytelsesstudier med prøver fra mennesker – God studiepraksis <p>Standarder (Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods • CLSI EP06-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures • CLSI EP07-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry • CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance • CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures • CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves • CLSI EP-25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents
5. Risikoer og advarsler	
5.1 Restrisiko og uønskede effekter	Risikoen er redusert så langt det er mulig og anses som akseptabel. Bruksanvisningen ("Advarsler og forsiktighetsregler" og "Begrensninger") inneholder advarsler om restrisiko og eventuelle forsiktighetsregler for å ha kontroll på slik risiko. Gjeldende restrisiko er akseptabel.

	<p>Informasjonen og instruksjonene fra produsenten er enkle å forstå og bruke for den aktuelle brukeren, slik at han/hun kan tolke resultatene fra utstyret riktig og unngå villedende informasjon.</p> <p>Resultater fra QFT-Plus-testing må brukes i sammenheng med risikovurdering, radiografi og andre medisinske og diagnostiske vurderinger.</p> <p>Personer med Nil-verdier som er høyere enn 8 IE/ml, klassifiseres som "Indeterminate" (Ubestemt) fordi en 25 % høyere respons på CMV-antigener kan være utenfor analysens måleområde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et negativt QFT-Plus-resultat utelukker ikke muligheten for M. tuberculosis-infeksjon eller TB-sykdom: falskt negative resultater kan avhenge av infeksjonens stadium (f.eks. prøven ble tatt før utvikling av celleformet immunreaksjon), komorbide tilstander som påvirker immunforsvaret, feil håndtering av blodprøverør etter venepunksjon, feil utført analyse eller andre immunologiske variabler. <p>Upålitelige eller ubestemte resultater kan oppstå på grunn av:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avvik fra prosedyren som er beskrevet i pakningsvedlegget • feil transport/håndtering av blodprøve • forhøyede nivåer av sirkulerende IFNγ eller tilstedeværelse av heterofile antistoffer • overskridelse av validerte tidsfrister fra blodprøvetaking til inkubasjon
<p>5.2 Advarsler og forsiktighetsregler</p>	<p>Ikke bruk settet hvis noen av reagensflaskene viser tegn til skade eller lekkasje før bruk.</p> <p>Viktig: Inspiser flasker før bruk. Flasker med konjugat eller IFN-γ-standard skal ikke brukes dersom flaskene har tegn til skader eller gummiforseglingen er åpnet. Knuste flasker skal ikke håndteres. Kast flaskene i tråd med egnede sikkerhetsforholdsregler. Anbefaling: Bruk</p>

en krympelokkåpner til å åpne konjugat- eller IFN- γ Standard-flaskene for å begrense risiko for skade fra metallkrympelokket.

Hvis du har mistanke om at QFT-Plus Blood Collection Tube(s) er skadet, eller at steriliseringen ikke har vært god nok, tar du kontakt med QIAGENs tekniske serviceavdeling.

Timerosal brukes som konserveringsmiddel i enkelte QFT-Plus-reagenser. Det kan være giftig ved svelging, innånding eller hudkontakt. Bruk alltid egnet laboratoriefrakk, engangshansker og vernebriller under arbeid med kjemikalier. Se gjeldende sikkerhetsdatablad (SDS) hvis du ønsker mer informasjon. Det er elektronisk tilgjengelig i et praktisk og kompakt PDF-format for visning og utskrift på www.qiagen.com/safety.

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Inneholder: svovelsyre. Advarsel! Kan være etsende for metaller. Irriterer huden. Forårsaker alvorlig øyeirritasjon. Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution: Advarsel! Forårsaker mild hudirritasjon. Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm.

QuantiFERON Green Diluent:

Inneholder: tartrazin. Advarsel! Kan utløse en allergisk hudreaksjon. Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm.

- Den rekonstituerte settstandard kan oppbevares i opptil 3 måneder dersom det lagres ved 2 til 8 °C. Noter datoen da settstandard ble rekonstituert.
- Det rekonstituerte Conjugate 100X Concentrate må returneres til oppbevaring ved 2 til 8 °C og må også brukes innen 3 måneder. Noter datoen for rekonstituering av konjugatet.

	<ul style="list-style-type: none"> • Konjugat med arbeidsstyrke må brukes innen 6 timer etter klargjøring. • Vaskebuffer med arbeidsstyrke kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 2 uker.
5.3 Andre relevante sikkerhetsaspekt er, inkludert et sammendrag av eventuelle korrigerende sikkerhetstiltak (FSCA, inkludert FSN), hvis aktuelt.	<p>Det har ikke vært noen korrigerende sikkerhetstiltak for QFT TB Plus. Ingen nye farer er identifisert for dette produktet.</p>
6. Sammendrag av ytelseevaluering og oppfølging av ytelse etter markedsføring (PMPF)	
6.1 Sammendrag av utstyrets vitenskapelige validitet	<p>QFT-Plus-analysen, inkludert tidligere generasjoner, måler produksjonen av IFN-γ fra MTB-spesifikke T-celler for å identifisere in vitro-respons på antigener som er assosiert med MTB-infeksjon. Nedenfor følger et sammendrag av det vitenskapelige grunnlaget for QFT-Plus, som knytter T-cellers produksjon av analytten IFN-γ ved eksponering for MTB-antigener til påvisning av den kliniske tilstanden MTB-infeksjon (TBI).</p> <p>Gjeldende nasjonale og internasjonale anbefalinger anerkjenner den viktige betydningen av TBI-screening som en nøkkelfaktor for reduksjon og eliminering av forekomst av tuberkulose. Siden TBI er en ikke-smittsom tilstand, kan den bare påvises ved hjelp av indirekte immunologiske metoder. De to viktigste metodene for å diagnostisere LTBI er tuberkulintest (TST) og analyse av frigjøring av interferon-gamma (IGRA) [WHO Global Tuberculosis Report 2023 https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p> <p>QFT-Plus er verdens mest anerkjente IGRA for diagnostisering av TBI. Mange publikasjoner viser at den fungerer utmerket i</p>

høyrisikogrupper, og per oktober 2023 var over 100 millioner tester brukt over hele verden.. Det ble påvist en utmerket ytelse (høy sensitivitet og spesifisitet) for QFT-Plus hos de viktigste høyrisikogruppene, inkludert barn, personer med HIV, personer som får immundempende behandling, migranter, aktive TB-kontakter osv. [1, 2, 3, 4]. Utmerkede resultater med QFT-Plus i ulike høyrisikogrupper, inkludert barn, er bekreftet i originalstudier i tillegg til systematiske og narrative gjennomganger [5].

QFT-Plus har blitt anbefalt av både Verdens helseorganisasjon (WHO) og (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] og Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og European Centre for Disease Control (ECDC) [9]. Anbefalinger fra internasjonale organer ble basert på flere publikasjoner, inkludert originalartikler og systematiske gjennomganger, som viste at QFT-Plus fungerer utmerket i ulike populasjoner, inkludert WHO-definerte risikogrupper for TB-infeksjon og TB-reakivering.

Publiserte studier viser at QFT-Plus analysen har høyere sensitivitet hos husstandskontakter og hos personer med nedsatt immunforsvar (HIV, revmatoid artritt, eldre og personer med lavt antall CD4 T-celler), og at den ikke har dårligere spesifisitet enn QFT-GIT (forrige generasjon) [10, 11].

1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1587-90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869677
2. Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®.TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON®.TB Gold In-Tube and T-Spot®.TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly. *J Infect Chemother.* 2021;27(12):1716-1722. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.016
3. Ho CS, Feng PI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):85-96. doi:10.1016/S1473-3099(21)00145-6

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. <i>J Infect Chemother</i>. 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018 5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in <i>Pediatrics</i>. 2020 May;145(5):]. <i>Pediatrics</i>. 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930 6. WHO, M1. 2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'. 7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'. 8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'. 9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (September 2018) 10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol</i>. 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840. 11. Sotgiu, G., L. Sadler, 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>6.2 Sammendrag av ytelsesdata fra det tilsvarende utstyret, hvis det er aktuelt</p>	<p>Ikke relevant</p>
<p>6.3 Sammendrag av ytelsesdata fra utførte studier av utstyret, før CE-merking</p>	<p>Et sammendrag av analytiske og kliniske ytelsesstudier er angitt nedenfor:</p> <p>Analysens cut-off</p> <p>Cut-off for QFT-Plus-analysen ble bestemt ved å bruke data fra 216 pasienter uten identifiserte risikofaktorer for TB-eksponering, som var BCG-vaksinert og antatt å ikke ha en infeksjon, og 118 pasienter der <i>M. tuberculosis</i>-infeksjon var bekreftet ved dyrking. Sensitivitets- og spesifisitetsdataene ble kombinert og analysert ved hjelp av ROC-analyse (Receiver Operator Characteristic, ROC). Sensitivitets- og spesifisitetsdataene som ble analysert ved hjelp av ROC-analysen, viste at en optimal ELISA cut-off var på 0,35 IE/ml (se figur 1, tabell 1).</p> <div data-bbox="296 831 644 1093" data-label="Figure"> </div> <p>Figur 1. ROC-kurve for ESAT-6- og CFP-10-respons</p>

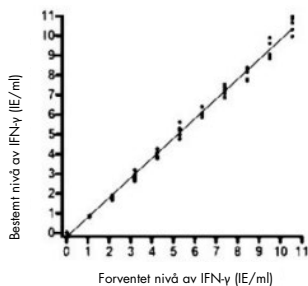
Tabell 1. Sensitivitets- og spesifisitetsverdier for ELISA ved ulike cut-off-verdier

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

Cut-off IE/ml IFN- γ	Sensitivitet %	95 % CI	Spesifisitet %	95 % CI	Sensitivitet + spesifisitet
0,47	85,59	77,94 % til 91,38 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97 % til 90,70 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00 % til 90,02 %	99,08	96,71 % til 99,89 %	182,98

Linearitet

QFT-Plus ELISA har vist seg å være lineær ved å plassere 5 replikater av 11 plasmapooler med kjente IFN- γ -konsentrasjoner tilfeldig på ELISA-platen. Den lineære regresjonslinjen har et stigningstall på $1,002 \pm 0,011$ og en korrelasjonskoeffisient på 0,99 (figur 2).



Figur 2. Illustrasjon av regresjonsanalyse av linearitetsstudie – gjennomsnitt for høy pool = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{forventet}$.

Reproduserbarhet

En reproduserbarhetsstudie utført på flere sentre ble utført for å evaluere ytelsen til QFT-Plus på tvers av studiesteder med flere operatører. Dette var en prospektiv studie utført på tre eksterne teststeder og ett prøvetakingssted. Totalt 32 positive og 34 negative (bestemt av QFT-testen) pasienter ble inkludert i studien. Studiepasientene besto av helsepersonell i USA. Studiepasientene representerte grupper med blandet risiko for tuberkuloseeksponering på grunn av yrke eller som utenlandsfødte helsearbeidere med

opprinnelse fra et sted med en tuberkuloserate på over 50/100 000. Tre blodprøvetakingsrør med litiumheparin ble tatt fra hver studiepasient på prøvetakingsstedet. Blodprøvetakingsrør med litiumheparin ble deretter overført til de tre ulike teststeder der de ble alikvotert i to sett med QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen og Nil) og deretter testet i samsvar med QFT-Plus-analyseprosedyren. På hvert sted var det minst to operatører som utførte de to testene per studiepasient, uavhengig av hverandre. Hver operatør var blindet for resultatene som ble oppnådd av de andre operatørene, og blindet for resultatene av QFT-testresultatet for hver studiepasient. Seks resultater ble generert på alle tre teststeder for hver av de 66 studiepasientene, noe som resulterte i totalt 396 datapunkter. Et sammendrag av reproduserbarhetsresultatene vises i tabell 2.

Tabell 2. Sammendrag av resultater fra reproduserbarhetsstudien – prosentvis (%) samsvar innenfor teststed for kvalitative resultater mellom operatører, N = 66 pasientprøver

Sted 1 – 2 operatører	Sted 2 – 2 operatører	Sted 3 – 3 operatører
64/66 = 96,97 % Samsvar for kvalitative resultater for rørsett 1 og rørsett 2	64/66 = 96,97 % Samsvar for kvalitative resultater for rørsett 1 og rørsett 2	59/66 = 89,39 % Samsvar for kvalitative resultater for rørsett 1 og rørsett 2

Kvalitativt prosentvis samsvar på tvers av alle studiestedene er 94,7 % (375/396). I denne beregningen inkluderer det totale antallet testresultater som er i samsvar (375), de tilfellene der det er samsvar mellom alle 6 resultatene, samsvar med 5 av 6 resultater, samsvar med 4 av 6 resultater og samsvar med 3 av 6 resultater, kombinert.

Repererbarhet mellom parti

Det ble utført en studie for å bestemme variabiliteten mellom partier for QFT-Plus Blood Collection Tubes sammenlignet med QFT-rør. Totalt 30 pasienter (15 bekreftet TB-positive og 15 bekreftet TB-negative, fastslått av QFT-testen) ble testet. Tre separate partier hver av QFT-Plus TB1, TB2 og QFT TB Blood Collection Tubes ble inkludert i denne studien. Tre replikater per donor per blodprøvetakingsrør ble testet. Nil- og Mitogen-rør ble testet med ett replikat hver. Blod fra hver

studiepasient ble tatt i blodprøvetakingsrør med litiumheparin, og deretter ble 1 ml blod overført til hvert av QFT-Plus og QFT Blood Collection Tubes og testet i henhold til analyseprosedyren. For hver positive og negative prøvegruppe må den totale variansen av resultatene for QFT-Plus-rør ikke ha vært signifikant større enn den totale variansen av resultatene for QFT-rør. Dette ble bestemt fra p-verdien gitt av testen kalt Levene's Homogeneity of Variance (HOV). Hvis p-verdien ikke var signifikant ($p > 0,05$) og/eller variasjonen for QFT-Plus TB-rørene var lavere enn for QFT TB-røret, var det varians mellom QFT-Plus- og QFT TB-rørene.

Tabell 3. Sammenligning av varians mellom QFT-Plus og QFT TB Blood Collection Tubes ved hjelp av testen Levene's HOV

Prøvetype	Forskjell	Effekt	Avh.	P-verdi	Signifikant
Positiv	TB2 vs QFT	Sub_Type	Rest	0,0378	Ja
Positiv	TB2 vs QFT	Sub_Type	Rest	0,0540	Nei
Negativ	TB2 vs QFT	Sub_Type	Rest	0,1025	Nei
Negativ	TB2 vs QFT	Sub_Type	Rest	0,6344	Nei

Variasjonen mellom QFT-Plus og QFT TB Blood Collection Tubes var ikke signifikant med unntak av QFT-Plus TB2-røret når det ble testet med positive pasienter. Når estimatet av standardavvik ble analysert, var variasjonen i QFT-Plus TB2-røret mindre (0,06089) enn i QFT TB-røret (0,07641), som vist i tabell 4. Derfor var variansen til QFT-Plus TB1 og TB2 Blood Collection Tubes ikke større enn til QFT TB Blood Collection Tube.

Tabell 4. Standardavvik for rest og 95 % konfidensintervall for positive pasienter

Prøvetype	Undertype	Standardavvikestimert	95 % LCL	95 % UCL
Positiv	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positiv	TBI	0,06275	0,05605	0,07127
Positiv	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Repeterbarhet innenfor parti

Det ble utført en studie for å vurdere reproduserbarheten innenfor parti til QFT-Plus Blood Collection Tubes ved å sammenligne IFN- γ -konsentrasjonen fra replikater av QFT-Plus TB Blood Collection Tubes med blod. Seks alikvoter av én blodprøve fra de samme pasientene med en bekreftet TB-infeksjon ble analysert i 6 repeterte blodprøvetakingsrør fra ett av partiene av begge QFT-Plus-rørene (TB1 og TB2). Testingen ble utført på 13 pasienter. %CV ble beregnet for hver donor og på tvers av alle donorer for å generere en gjennomsnittlig %CV som vist i tabell 5.

Tabell 5. %CV for gjennomsnitt, standardavvik, minimum, median og maksimum i hvert QFT-Plus TB Blood Collection Tube hos pasienter som var TB-positive

QFT-Plus Tube	Prøvestørrelse	Gj.sn. (%CV)	Standardavvik	Minimum	Median	Maksimum
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Resultatene viste at gjennomsnittlig %CV for TB1 og TB2 var ~13 % og oppfylte akseptkriteriene på <30 % og viste repeterbarhet innenfor parti.

Grense for blank prøve (Limit of blank, LOB)

Grensen for blank prøve (LoB) ble evaluert for QFT-Plus-analysen. To replikater hver av 14 individuelle normale humane plasmaprøver (som blanke prøver) ble testet med 2 partier med QFTPlus ELISA av 3 operatører på 3 testdager, én operatør per testdag, dvs. totalt 84 replikater fra hvert ELISA kit-parti. LoB-verdiene (IE/ml) for de 2 ELISA kit-partiene ble beregnet separat, som vist i tabell 6.

Tabell 6. LoB-verdier (IE/ml) for de 2 QFT-Plus ELISA Kit-partiene

QFT-Plus ELISA-sett	LoB estimert (IE/ml)
Sett 1	0,030
Sett 2	0,040

Den høyeste LoB-verdien for de to QFT-Plus ELISA kit-partiene, 0,040 IE/ml, ble rapportert som den endelige LoB-verdien.

Deteksjonsgrense (Limit of Detection, LoD)

Deteksjonsgrensen (LoD) ble evaluert for QFT-Plus-analysen. En TB-negativ human plasmapool ble generert ved å kombinere 14 individuelle plasmaprøver. Hver av de 3 operatørene klargjorde en stamløsning av IFN- γ -referansestandard på 1,0 IE/ml fortynt i buffer. En fortyningsserie på 8 konsentrasjoner ble laget. Studien ble utført over 3 dager av 3 forskjellige operatører ved hjelp av 2 QFT-Plus ELISA kit-partier. På hver testdag ble 5 replikater av hver konsentrasjon innenfor hvert sett med fortyningsserie testet, dvs. totalt 45 replikater for hver fortykning av IFN- γ -konsentrasjon for hvert QFT-Plus ELISA kit-parti. LoD-verdien for hvert QFT-Plus ELISA kit-parti som ble testet, ble beregnet separat, som vist i tabell 7.

Tabell 7. Estimerte LoD-verdier (IE/ml) for de 2 QFT-Plus ELISA Kit-partiene

QFT-Plus ELISA-sett	Sannsynlighet	Konsentrasjonsestimat (IE/ml)	Nedre 95 % konfidensgrense for estimat	Øvre 95 % konfidensgrense for estimat
Sett 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Sett 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Interfererende stoffer

Det ble utført en studie for å bestemme effekten av mulige interfererende stoffer på ytelsen til QFT-Plus ELISA for deteksjon av IFN- γ . Interferentene som ble inkludert i denne studien, var: triglyserider (totalt), hemoglobin, protein (totalt serum), bilirubin (konjugert), bilirubin (ukonjugert), abakavirsulfat, ciklosporin og prednisolon. Fem plasmapooler med kjente konsentrasjoner av IFN- γ ble klargjort ved hjelp av ulike interferentkonsentrasjoner. Grunnpoolens IFN- γ -nivå var tidligere klargjort med en forhåndsbestemt mengde IFN- γ til stede (ca. 0,21, 0,45 og 1,4 IE/ml). Denne poolen ble deretter brukt til å klargjøre interferentpoolene. Interferentkonsentrasjonene som ble testet, var

0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl og 20 mg/dl. Målinterferentkonsentrasjonene var basert på referanseintervaller, patologiske verdier, terapeutiske områder og toksiske områder, eller som anbefalt av leverandør eller generelle kliniske nivåer. Seks replikater ble testet for hvert interferentnivå av prøvekonsentrasjonen. For hver prøvekonsentrasjon ble det utført en t-test med to prøver, som sammenlignet forskjellen i gjennomsnittlig log₁₀ (IE/ml) for det første interferentnivået med kontrollen (dvs. interferentfritt nivå), som vist i tabell 8 og 9. Den estimerte forskjellen i gjennomsnittlig respons, sammen med de tilhørende tosidige 95 % konfidensgrensene og p-verdi, ble også rapportert.

Tabell 8. Log₁₀ IE/ml: Sammendrag av T-test for forskjeller i gjennomsnitt mellom kontroll og primært interferentnivå for hver interferent og IFN-γ-konsentrasjonsnivå

Interferent	Interferentnivå	Prøvekonsentrasjon (IE/ml)	Varians	Gj.sn. forskjell	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-verdi	Bestått
Triglyserider	Høy	1,4	Lik	0,019	-0,040	0,077	0,491	Ja
		0,45	Lik	0,004	-0,022	0,030	0,732	Ja
		0,21	Lik	0,006	-0,035	0,047	0,759	Ja
Hemoglobin	Høy	1,4	Lik	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Ja
		0,45	Lik	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Ja
		0,21	Lik	0,000	-0,034	0,035	0,980	Ja
Protein	Høy	1,4	Lik	0,004	-0,034	0,042	0,836	Ja
		0,45	Lik	0,001	-0,38	0,040	0,962	Ja
		0,21	Lik	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Ja
Bilirubin konjugert	Høy	1,4	Lik	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Ja
		0,45	Lik	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Ja
		0,21	Lik	-0,014	0,074	0,046	0,625	Ja
Ukonjugert bilirubin	Høy	1,4	Lik	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Ja
		0,45	Lik	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Ja
		0,21	Lik	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Ja
Abakavir	Høy	1,4	Lik	0,008	-0,025	0,041	0,601	Ja
		0,45	Lik	0,012	-0,019	0,044	0,412	Ja
		0,21	Lik	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Ja

Interferent	Interferentnivå	Prøvekonsentrasjon (IE/ml)	Varians	Gj.sn. forskjell	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-verdi	Bestått
Ciklosporin	Høy	1,4	Lik	0,014	-0,020	0,047	0,383	Ja
		0,45	Lik	0,005	-0,035	0,045	0,773	Ja
		0,21	Lik	0,024	-0,008	0,056	0,131	Ja
Prednisolon	Høy	1,4	Lik	0,017	-0,017	0,050	0,293	Ja
		0,45	Lik	0,000	-0,036	0,036	0,979	Ja
		0,21	Lik	0,015	-0,035	0,065	0,524	Ja

Tabell 9. Log10 IE/ml: Sammendrag av T-test for forskjeller i gjennomsnitt mellom kontroll og høyt interferentnivå for hver interferent og IFN- γ -konsentrasjonsnivå

Interferent	Interferentnivå	Prøvekonsentrasjon (IE/ml)	Varians	Gj.sn. forskjell	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-verdi	Bestått
Triglyserider	Høy	1,4	Lik	0,053	-0,004	0,110	0,063	Ja
		0,45	Lik	0,039	-0,021	0,058	<0,001	Ja
		0,21	Lik	0,034	-0,002	0,071	0,061	Ja
Hemoglobin	Høy	1,4	Lik	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Ja
		0,45	Lik	0,016	-0,007	0,040	0,152	Ja
		0,21	Lik	0,014	-0,030	0,059	0,489	Ja
Protein	Høy	1,4	Lik	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Ja
		0,45	Lik	0,000	-0,046	0,046	0,992	Ja
		0,21	Lik	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Ja
Bilirubin konjugert	Høy	1,4	Lik	0,001	-0,046	0,048	0,961	Ja
		0,45	Lik	0,012	-0,043	0,067	0,639	Ja
		0,21	Lik	0,015	-0,044	0,074	0,586	Ja
Ukonjugert bilirubin	Høy	1,4	Lik	0,015	-0,011	0,042	0,231	Ja
		0,45	Lik	0,015	-0,023	0,052	0,411	Ja
		0,21	Lik	0,012	-0,033	0,057	0,566	Ja
Abakavir	Høy	1,4	Lik	0,013	-0,015	0,040	0,322	Ja
		0,45	Lik	0,015	-0,014	0,044	0,283	Ja
		0,21	Lik	0,008	-0,034	0,050	0,677	Ja

Interferent	Interferentnivå	Prøvekonsentrasjon (IE/ml)	Varians	Gj.sn. forskjell	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI	P-verdi	Bestått
Ciklosporin	Høy	1,4	Lik	0,002	-0,019	0,024	0,816	Ja
		0,45	Lik	0,007	-0,030	0,043	0,682	Ja
		0,21	Lik	0,015	-0,007	0,038	0,155	Ja
Prednisolon	Høy	1,4	Lik	0,007	-0,016	0,030	0,518	Ja
		0,45	Lik	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Ja
		0,21	Lik	0,021	-0,025	0,068	0,334	Ja

Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom det primære interferentnivået og kontrollen (interferentfritt nivå), eller for det høye interferentnivået, bortsett fra for konsentrasjonsnivået 0,45 IE/ml for triglyserid. Den gjennomsnittlige forskjellen ble bestemt til å være innenfor +/- 2 standardavviksområde. Dette viser at forskjellen er innenfor den forventede variasjonen til analysen, og at triglyserid ikke hadde en interfererende effekt på QFT-Plus ELISA.

Klinisk ytelse

Klinisk spesifisitet

En multisenterstudie som evaluerte den kliniske spesifisiteten til QFT-Plus, ble utført på 733 studiepasienter som ble ansett å ha enten lav risiko for M. tuberculosis-infeksjon eller ingen risikofaktorer for eksponering for infeksjon eller sykdom. Risikofaktorer for TB-eksponering ble bestemt ved hjelp av et standardisert skjema som ble utfyllt på testtidspunktet. Studien ble utført på 4 uavhengige steder, inkludert 1 i USA, 2 i Japan og 1 i Australia. QFT-Plus ble sammenlignet med QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Et sammendrag av ytelsesdataene for klinisk spesifisitet, stratifisert etter studiested og område, er angitt i figur 3.

Resultatene for ytelse er basert på det totale antallet gyldige tester. Det var ingen ubestemte resultater.

Sted	N	Positiv		Negativ		Ubestemt		Spesifisitet (95 % CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
USA									
(nr. 1) USA-4	212	2	4	210	208	0	0	99,06 % (210/212) (96,63–99,74)	98,11 % (208/212) (95,25–99,26)
Japan									
(nr. 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)
(nr. 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)
Totalt Japan	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85–99,52)	97,83 % (315/322) (95,6–98,9)
Australia									
(nr. 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)

Figur 3. Spesifisitet for QFT-Plus

Spesifisiteten for QFT-Plus var 98,11 % i USA, 97,83 % i Japan og 95,48 % i Australia. Generell spesifisitet for QFT-Plus var 97,27 % (713/733). Spesifisitet for QFT var 99,06 % i USA, 98,76 % i Japan og 95,98 % i Australia. Generell spesifisitet for QFT-Plus var 98,09 % (719/733).

En inndeling av resultatene etter TB-antigenrørtype og kombinasjoner av disse er vist i figur 4 for å gi et eksempel på forventede resultater i en lavrisikopopulasjon.

Tolkning basert på TB Antigen-Nil			QFT-Plus (positiv med TBI og/eller TB2)*	Overensstemmende positiv TBI og TB2 (alternativ analyse)†
IE/ml i	TBI	TB2		
Positiv	10	18	20	8
Negativ	723	715	713	725
Ubestemt	0	0	0	0
Spesifisitet (95 % CI)	-	-	97,3 % (713/733) (95,8–98,2)	-
Negativitetsrate (95 % CI)	98,6 % (723/733) (97,5–99,3)	97,5 % (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9 % (725/733) (97,9–99,5)

* Tolkning basert på at et TB-antigen – Nil-verdi >0,35 IE/ml i begge (TBI og TB2) eller ett av TB-rørene, passer tolkningskriteriene, slik at QFT-Plus (TBI eller TB2) kan angis som positiv.

† Alternativ analyse gitt kun for informasjon.

Figur 4. Spesifisitet for QFT-Plus etter hvert TB Antigen Tube

Hos pasienter med lav risiko for TB-infeksjon hadde totalt 20 av 733 pasienter et positiv resultat. Av disse ga bare 8 pasienter en verdi på > 0,35 IE/ml i både TB1- og TB2-rør.

En sammenligning av QFT- og QFT-Plus-analysene som ble utført i studiekohorten med lav risiko, viste et totalt samsvar på 97,5 % (715/733) og et negativt prosentvis samsvar på 98,3 % (707/719).

Klinisk sensitivitet

Siden det ikke finnes noen definitiv standardtest for LTBI, vil et alternativ være mikrobiologisk dyrking av *M. tuberculosis*, siden en TB-infeksjon nødvendigvis vil være et forstadium for sykdom.

En multisenterstudie som evaluerte den kliniske sensitiviteten til QFT-Plus ble utført på 434 studiepasienter. De hadde tegn og symptomer på aktiv *M. tuberculosis*-sykdom, og dette ble bekreftet ved dyrking og/eller PCR-test, og de fikk ikke TB-behandling, eller det var ≤14 dager med behandling før blodprøvetaking. Studien ble utført på 7 uavhengige steder, inkludert 3 i USA, 3 i Japan og 1 i Australia. QFT-Plus ble sammenlignet med GIT.

Et sammendrag av ytelsesdataene for sensitivitet, stratifisert etter studiested og land, er angitt i figur 5. Resultatene for ytelse er basert på det totale antallet gyldige tester. Frekvensen av ubestemte resultater for GIT og QFT-Plus var henholdsvis 2,3 % (10/434) og 2,5 % (11/434).

Sted	Positiv		Negativ		Ubestemt		Sensitivitet (n/N) (95 % CI)		
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
USA									
(nr. 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)
(nr. 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)
(nr. 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)
Totalt USA	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)
Japan									
(nr. 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)
(nr. 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)
(nr. 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)
Totalt Japan	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91–97,33)	94,43 % (322/341) (91,5–96,4)
Australia									
(nr. 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)

Figur 5. Sammendrag av studieresultater for klinisk sensitivitet stratifisert etter sted, land og totalt sett

Vær oppmerksom på at analysen i figur 5 ikke inkluderer ubestemte resultater.

Sensitivitet for QFT-Plus var 88,7 % i USA, 94,43 % i Japan og 100,0 % i Australia. Generell sensitivitet for QFT-Plus var 94,09 % (398/423). Sensitivitet for QFT var 88,7 % i USA, 95,63 % i Japan og 96,43 % i Australia. Generell sensitivitet for QFT var 94,81 % (402/424).

En inndeling av resultatene etter TB-antigenrørtype og kombinasjoner av disse er vist i figur 6 for å gi et eksempel på forventede resultater i en populasjon med bekreftet TB-infeksjon.

Tolkning basert på TB Antigen-Nil IE/ml i			
	TBI	TB2	QFT-Plus (positiv med TBI og/eller TB2)
Positiv	388	397	398
Negativ	32	26	25
Ubestemt	14	11	11
Sensitivitet (95 % CI)	-	-	94 % (398/423) (91,4–96,0)
Positivitetsrate* (95 % CI)	92,4 % (388/420) (89,4–94,6)	93,9 % (397/423) (91,1–95,8)	-

* Ekskluderer ubestemte verdier.

Figur 6. Studieresultater for sensitivitet for QFT-Plus etter TB-antigenrør

En sammenligning av GIT og QFT-Plus i kohorten med aktiv TB bekreftet ved dyrking (sensitivitetsstudiekohorter) viste et generelt samsvar på 95,9 % og et positivt prosentvis samsvar på 97,3 % (391/402).

Ytelse hos pasienter med identifiserte risikofaktorer for en MTB-infeksjon (personer med blandet risiko)

En kohort bestående av 601 personer med blandede risikofaktorer for TB-infeksjon (f.eks. HIV-positiv, tidligere behandlet for aktiv eller latent tuberkulose, eksponert for aktiv tuberkulose, HCW-status, osv.) ble vurdert med både QFT-GIT (=QFT)- og QFT-Plus-testene. Risikofaktorer ble identifisert ved hjelp av et standardisert spørreskjema, og pasientene hadde ingen symptomer forbundet med aktiv tuberkulose på rekrutteringstidspunktet. Demografi og risikofaktorer er rapportert i figur 7.

Totalt antall pasienter (601)		Antall	Prosent
Kjønn	Mann	539	89,7 %
	Kvinne	62	10,3 %
Alder (år)	Område	18–70	–
	Gj.sn.	46,7	
BCG-vaksinert	Ja	15	2,5 %
	Nei	586	97,5 %
HIV-positiv eller testet positiv for HTLV-virus	Ja	12	2,0 %
	Nei	589	98 %
Tidligere diagnostisert med aktiv TB	Ja	11	1,8 %
	Nei	590	98,2 %
Tok en positiv tuberkulintest (TST) / Mantoux-test for TB	Ja	47	7,8 %
	Nei	554	92,2 %
Er blitt behandlet for aktiv eller latent TB	Ja	35	5,8 %
	Nei	566	94,2 %
Bodd, jobbet eller vært frivillig (>1 måned) i fengsel	Ja	373	62,1 %
	Nei	228	37,9 %
Bodd, jobbet eller vært frivillig (>1 måned) med innkvartering av hjemløse	Ja	525	87,4 %
	Nei	76	12,6 %
Helsepersonell	Ja	8	1,3 %
	Nei	593	98,7 %
Nærkontakt med noen med aktiv tuberkulose eller mistanke om det	Ja	9	1,5 %
	Nei	592	98,5 %

Figur 7. Demografi og faktorer assosiert med risiko for TB-infeksjon i en blandet kohort

I denne populasjonen ga 68/601 (11,3 %) pasienter et positivt QFT-Plus-resultat. Blant de 68 QFT-Plus-positive pasientene var totalt 62 pasienter positive med både TB1- og TB2-rør, 2 pasienter var positive med kun TB1, og 4 pasienter var positive med kun TB2. Ingen ubestemte resultater (0/601) ble observert.

QFT		Positiv (+)	Negativ (-)	Totalt
	Positiv (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Negativ (-)	1*	532	533
	Totalt	64	537	601

* Alle de 6 uoverstemmende prøvene hadde IFN- γ -nivåer for TB-antigenrørene som var nær analysens cut-off.

Figur 8. Sammendrag av ytelse: QFT-Plus versus QFT hos pasienter med kjente risikofaktorer for LTBI.

Positivt prosentvis samsvar (PPA) og negativt prosentvis samsvar (NPA) mellom resultatene av QFT og QFT-Plus var som følger:

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

Figur 8 illustrerer ytelsen til QFT-Plus sammenlignet med QFT hos BCG-vaksinerte studiepasienter.

QFT		Positiv (+)	Negativ (-)	Totalt
	Positiv (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negativ (-)	3	268	271
	Totalt	69	273	342*

* To pasienter fra sensitivitetstudien ble ekskludert fra analysen på grunn av ubestemte resultater

Figur 9. Ytelse for QFT-Plus sammenlignet med QFT hos BCG-vaksinerte studiepasienter (kombinerte data fra studiepasienter med hensyn til sensitivitet, spesifisitet og LTBI)

Resulterende PPA og NPA er som følger:

PPA: 95,6 % (66/69), 95 % CI (87,98; 98,51)

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

Klinisk ytelse ble vist basert på systematisk litteraturgjennomgang, kliniske ytelsesstudier med indikatorer for klinisk ytelse når det gjelder sensitivitet, spesifisitet, positivt prosentvis samsvar (PPA), negativt prosentvis samsvar (NPA), konkordans med andre IGRA-er og (publisert) erfaring etter rutinemessig diagnostisk testing. Vurderingen av disse kildene viste at den kliniske ytelsen til QFT-Plus-testen er adekvat for den tiltenkte bruken.

6.4 Sammen drag av ytelsesdata fra andre kilder, hvis det er relevant	Ikke relevant
6.5 Et totalt sammen drag av ytelse og sikkerhet	<p>Når det gjelder sikkerhet, støtter den samlede nytte-risiko-vurderingen basert på systematisk litteratur- og databasegjennomgang, risikovurderingsaktiviteter (medisinsk risikovurdering, produksjons- og brukerrisikovurderinger), overvåkingsaktiviteter utført av QIAGEN og erfaring fra rutinemessig diagnostisk testing et gunstig nytte-risiko-forhold for QFT-Plus-testen, og anses som tilstrekkelig opp mot dagens kunnskapsstatus.</p>
6.6 Pågående eller planlagt oppfølging etter markedsføring	<p>Basert på tettheten og validiteten av tilgjengelige analytiske og kliniske data er det for øyeblikket ingen åpne spørsmål for QFT-Plus. Samlet dokumentasjon viser at QFT-Plus Test oppfyller kravene til ytelsesevaluering. Analysen anses som sikker og effektiv for tiltenkt bruk, og det gjenstår ingen akseptable restrisikoer. Det ble konkludert med at det for øyeblikket ikke er behov for PMPF-aktiviteter for denne analysen.</p> <p>QIAGEN har implementert og opprettholder overvåkingsprogrammer som rutinemessig overvåker den kliniske ytelsen og sikkerheten til produktet. Dette omfatter proaktiv innsamling og evaluering av sikkerhets-, ytelses- og forskningsdata og en ny vurdering av forholdet mellom nytte og risiko. Data etter markedsføring samles inn fra en rekke kilder, for eksempel klinisk erfaring med utstyret i rutinemessig bruk, tilbakemeldinger fra brukere/distributører/importører, trender, gjennomgang av relevant publisert teknisk og vitenskapelig litteratur eller kvalitetsdata. I tillegg vurderes rapporter om sikkerhet og negative hendelser.</p>
7. Metrologisk sporbarhet av tildelte verdier	

7.1 Forklaring av måleenhet, hvis relevant

Informasjonen og instruksjonene fra produsenten er enkle å forstå og bruke for den aktuelle brukeren, slik at han/hun kan tolke resultatene fra utstyret riktig og unngå villedende informasjon.

QFT-Plus Analysis Software brukes til å analysere rådata og beregne resultater. Dette er tilgjengelig på www.QuantiFERON.com. Sørg for at du bruker den siste versjonen av QFT-Plus Analysis Software.

Programvaren utfører en kvalitetskontrollvurdering av analysen, genererer en standardkurve og gir et testresultat for hver pasient.

Programvaren rapporterer alle konsentrasjoner som er større enn 10 IE/ml, som ">10", ettersom disse verdiene faller utenfor det validerte lineære området til ELISA.

Som et alternativ til å bruke QFT-Plus Analysis Software kan resultater bestemmes i henhold til følgende metode.

Generering av standardkurve og prøveverdier

Hvis QFT-Plus Analysis Software ikke brukes

Hvis du ikke bruker QFT-Plus Software, må du bruke et regnearkprogram, f.eks. Microsoft® Excel®, for å bestemme standardkurven og IE/ml-prøveverdier.

Slik bruker du et regnearkprogram:

1. Bestem gjennomsnittlige OD-verdier for settstandardreplikaten på hver plate.
2. Lag en $\log(e)$ - $\log(e)$ -standardkurve ved å plote $\log(e)$ for gjennomsnittlig OD (y-akse) mot $\log(e)$ for IFN- γ -konsentrasjonen til standardene i IE/ml (x-akse). Nullstandard tas ikke med i disse beregningene. Beregn beste linje for standardkurven ved hjelp av regresjonsanalyse.
3. Bruk standardkurven for å bestemme IFN- γ -konsentrasjonen (IE/ml) til hver av testplasmaprøvene ved å bruke OD-verdien for hver prøve.
4. Disse beregningene kan utføres ved hjelp av programvarepakker som er tilgjengelige med mikroplateleserne, og standard regnearkprogramvare eller statistisk programvare (f.eks. Microsoft Excel). Det anbefales at disse pakkene brukes til å beregne regresjonsanalysen, variasjonskoeffisienten (Coefficient of Variation, %CV) for

	<p>standardene og korrelasjonskoeffisienten (r) til standardkurven.</p> <p>IFN-γ-verdier (i IE/ml) for TB1-, TB2- og Mitogen-rør korrigeres for bakgrunn ved å trekke fra IE/ml-verdien som ble oppnådd for den respektive Nil-kontrollen. Disse korrigerede verdiene brukes til å tolke testresultatene.</p> <p><u>Kvalitetskontroll av testen</u></p> <p>Nøyaktigheten til testresultatene er avhengig av at standardkurven som genereres, er nøyaktig. Derfor må resultatene som utledes fra standardene, undersøkes før testprøveresultatene kan tolkes.</p> <p>For at ELISA skal være gyldig må:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gjennomsnittlig OD-verdi for standard 1 være $\geq 0,600$. • %CV for standard 1 og standard 2s replikat-verdier må være $\leq 15\%$. • Replikat-OD-verdier for standard 3 og standard 4 må ikke variere med mer enn 0,040 OD-enheter fra gjennomsnittsverdien. • Korrelasjonskoeffisienten (r) beregnet fra gjennomsnittlige absorbansverdier for standardene må være $\geq 0,98$. • Hvis de ovennevnte kriteriene ikke oppfylles, er kjøringen ugyldig og må gjentas. • Gjennomsnittlig OD-verdi for nullstandarden (grønn fortynningsløsning) skal være $\leq 0,150$. Hvis gjennomsnittlig OD-verdi er $>0,150$, må prosedyren for platevask undersøkes nærmere. <p>QFT-Plus Analysis Software beregner og rapporterer disse kvalitetskontrollparameterne.</p>
--	---

7.2 Identifikasjon av anvendte referansematerialer og/eller referansemåleprosedyrer av høyere rang som produsenten har brukt til kalibrering av utstyret	<p>QFT-Plus ELISA bruker rekombinant human IFN-γ-standard, som har blitt analysert mot et IFN-γ-referansepreparat (NIH-ref.: Gxg01-902-535).</p>
8. Foreslått profil og opplæring for brukere	
8.1 Foreslått profil og opplæring for brukere	<p>Dette settet er beregnet for profesjonell bruk.</p> <p>Produktet skal bare brukes av personell som har fått spesifikk instruksjon og opplæring i god laboratoriepraksis, og som er kjent med denne teknologien.</p> <p>Produktet skal bare brukes av personell som har fått spesifikk instruksjon og opplæring i god laboratoriepraksis, og som har fått opplæring i å utføre denne analysen.</p>

Revisjonshistorikk

SSP-revisjonsnummer	Dato for utgivelse	Beskrivelse av endring	Revisjon godkjent av teknisk kontrollorgan
01	Februar 2023	Fremstilling av dokument	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Godkjenningsspråk: Engelsk <input type="checkbox"/> Nei (gjelder bare klasse C (IVDR, artikkel 48 (7)) der SSP ennå ikke er godkjent av teknisk kontrollorgan)
02	Februar 2024	Overføring til en ny mal iht. MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Godkjenningsspråk: Engelsk <input type="checkbox"/> Nei (gjelder bare klasse C (IVDR, artikkel 48 (7)) der SSP ennå ikke er godkjent av teknisk kontrollorgan)