



Veljača 2024.

Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti kompleta QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Inačica 1

IVD

Za *in vitro* dijagnostičku uporabu

Za uporabu s epruvetama za prikupljanje krvi QuantiFERON[®]-TB
Gold Plus Blood Collection Tubes

CE 0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Njemačka

R2 **MAT**

Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti

Ovaj Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti (Summary of Safety and Performance, SSP) namijenjen je kako bi se javnosti pružio pristup ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosti i učinkovitosti proizvoda.

SSP nije predviđen kao zamjena za upute za uporabu koje su glavni dokument za osiguravanje sigurne uporabe proizvoda niti je predviđen za davanje dijagnostičkih ili terapijskih prijedloga predviđenim korisnicima.

Informacije navedene u nastavku namijenjene su profesionalnim korisnicima.

Revizija dokumenta: rev. 02

Datum izdavanja: veljača 2024., rev. 02

Proizvođačev referentni broj za SSP: n/p

1. Identifikacija i opće informacije o proizvodu	
1.1. Trgovački naziv proizvoda	<p>Četvrta generacija tehnologije 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 (Pack of 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 (pack of 10)</p>
1.2. Naziv i adresa proizvođača	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Njemačka</p>
1.3. Jedinствeni registracijski broj proizvođača (Single Registration Number, SRN)	DE-MF-000004949
1.4. Osnovni UDI-DI	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (epruvete za QFT)</p>
1.5. Opis/tekst prema Europskoj nomenklaturi medicinskih proizvoda (European Medical Device Nomenclature, EMDN)	<p>EMDN šifra (5. razina): W01050107, ROD + VRSTA MIKOBAKTERIJA (QFT ELISA)</p> <p>EMDN šifra (5. razina): W05010101, PROIZVODI ZA PRIKUPLJANJE VENSKE ILI ARTERIJSKE KRVI (epruvete za QFT)</p>
1.6. Klasa rizika proizvoda	Klasa C

1.7. Informacija o tome je li proizvod namijenjen za testiranje u blizini pacijenta i/ili za prateću dijagnostiku	QuantiFERON®-TB Gold Plus nije proizvod za testiranje u blizini pacijenta i nije test za prateću dijagnostiku.
1.8. Godina izdavanja prvog certifikata prema Uredbi (EU) 2017/746 koji obuhvaća proizvod	Certifikat za QuantiFERON-TB Gold Plus prema Uredbi EU-a 2017/746 izdan je 2023. godine.
1.9. Ovlašteni zastupnik, ako je primjenjivo, naziv i SRN	Nije primjenjivo.
1.10. Prijavljeno tijelo i jedinstveni identifikacijski broj (Single Identification Number, SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Njemačka TÜV: 0197
2. Namjena proizvoda	
2.1. Predviđena namjena	QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ispitivanje <i>in vitro</i> je dijagnostički test koji se izvodi s pomoću koktela peptida koji simuliraju proteine ESAT-6 i CFP-10 radi stimuliranja stanica heparinizirane pune krvi. Otkrivanje interferona gama (IFN- γ) enzimski vezanim imunosorbent ispitivanjem (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) upotrebljava se za identifikaciju <i>in vitro</i> odgovora na one peptidne antigene koji su povezani s infekcijom bakterijom <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . QFT-Plus neizravni je test na infekciju (uključujući bolest) bakterijom <i>M. tuberculosis</i> te je namijenjen uporabi uz procjenu rizika, radiografiju i ostale medicinske i dijagnostičke procjene.

<p>2.2. Indikacije i ciljne populacije</p>	<p>Testiranje na latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI) poželjno je kad god je to moguće kako bi se identificirale osobe za koje postoji velik rizik od razvoja aktivne tuberkuloze (TB), a u svrhu razmatranja preventivnog liječenja tuberkuloze (TB). Na temelju preporuka SZO-a: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), testiranje na LTBI obavezno je za visokorizične skupine, uključujući, između ostalog, kontakte u istom kućanstvu starije od 5 godina, pacijente sa skoliozom, pacijente na hemodijalizi, pacijente koji se liječenje anti-TNF lijekovima, pacijente koji se pripremaju za transplantaciju, te za ostale rizične skupine u skladu s nacionalnim smjernicama.</p>
<p>2.3. Ograničenja i/ili kontraindikacije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rezultati QFT-Plus testiranja moraju se upotrebljavati u kombinaciji s epidemiološkom anamnezom svake osobe, njezinim trenutačnim zdravstvenim stanjem i drugim dijagnostičkim pretragama. • Osobe s Nil vrijednostima većima od 8 IU/ml klasificiraju se kao „Neodređeni” jer 25 % viši odgovor na TB antigene može biti izvan raspona mjerenja ispitivanja. • Prediktivna vrijednost pozitivnog rezultata testa QFT-Plus pri dijagnosticiranju infekcije bakterijom <i>M. tuberculosis</i> ovisi o vjerojatnosti infekcije koja se procjenjuje na temelju povijesnih, epidemioloških, dijagnostičkih i drugih nalaza. • Da bi se mogla postaviti dijagnoza LTBI-ja, potrebno je isključiti tuberkuloznu bolest medicinskom procjenom koja uključuje obavljanje aktualnih medicinskih i dijagnostičkih testova za tu bolest. • Negativan rezultat potrebno je razmotriti uzimajući u obzir medicinske podatke i podatke iz povijesti bolesti osobe koji se odnose na vjerojatnost infekcije bakterijom <i>M. tuberculosis</i> te potencijalni rizik od progresije tuberkuloze, pogotovo za osobe s narušenom funkcijom imunskog sustava. • Do nepouzdanih ili neodređenih rezultata može doći zbog odstupanja od postupka opisanog u ovoj uputi za uporabu: <ul style="list-style-type: none"> o nepravilnog transporta/rukovanja ispitcima krvi o povišenih razina cirkulirajućeg IFN-γ ili prisutnosti heterofilnih protutijela o premašivanja potvrđenih vremena za krv od uzimanja ispitka krvi do inkubacije.
<p>3. Opis proizvoda</p>	

<p>3.1. Opis proizvoda, uključujući uvjete za uporabu proizvoda</p>	<p>QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) ispitivanje <i>in vitro</i> je dijagnostički test koji se izvodi s pomoću koktela peptida koji simuliraju proteine ESAT-6 i CFP-10 radi stimuliranja stanica heparinizirane pune krvi. Otkrivanje interferona gama (IFN-γ) enzimski vezanim imunosorbent ispitivanjem (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) upotrebljava se za identifikaciju <i>in vitro</i> odgovora na one peptidne antigene koji su povezani s infekcijom bakterijom <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>QFT-Plus neizravni je test na infekciju (uključujući bolest) bakterijom <i>M. tuberculosis</i> te je namijenjen uporabi uz procjenu rizika, radiografiju i ostale medicinske i dijagnostičke procjene.</p> <p>Ovaj komplet namijenjen je za profesionalnu uporabu. Predviđeno je da ispitivanje QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) upotrebljava obučeno osoblje u profesionalnom laboratorijskom okruženju ili osoba obučena za vađenje krvi.</p> <p>Test QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) četvrta je generacija tehnologije testiranja QuantIFERON-TB koja procjenjuje stanično posredovan odgovor putem kvantitativnog mjerenja IFN-γ u uzorku pune krvi. QFT-Plus je kvalitativan test za mjerenje stanicama posredovanih imunskih (Cell-Mediated Immune, CMI) odgovora na peptidne antigene koji simuliraju proteine mikobakterija. Ti proteini, ESAT-6 i CFP-10, ne postoje ni u jednom BCG soju ni u većini netuberkuloznih mikobakterija, osim u <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> i <i>M. marinum</i>. Osobe zaražene kompleksom organizama <i>M. tuberculosis</i> obično u krvi imaju limfocite koji prepoznaju te i druge mikobakterijske antigene. U tom postupku prepoznavanja stvara se i otpušta citokin, IFN-γ. Glavna je svrha testa otkrivanje i nakon toga kvantifikacija citokina IFN-γ.</p> <p>Epruvete QuantIFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes namijenjene su za uzimanje, pohranu, inkubaciju, stimulaciju i prijevoz humane krvi.</p> <p>Test QFT-Plus kvalitativno je ispitivanje u kojem se upotrebljavaju specijalizirane epruvete za uzimanje krvi koje sadržavaju peptidne antigene koji simuliraju proteine <i>M. tuberculosis</i> i koje se upotrebljavaju za uzimanje pune krvi. Inkubacija krvi odvija se u epruветama u trajanju od 16 do 24 sata, nakon čega se izdvaja plazma i testira na prisutnost citokina IFN-γ nastalog kao odgovor na peptidne antigene.</p> <p>Puna se krv prikuplja u svaku od epruветa za uzimanje krvi QFT-Plus Blood Collection Tubes, što uključuje epruветu Nil, epruветu TB1,</p>
----------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>epruvetu TB2 i epruvetu Mitogen. Umjesto toga, krv se može prikupiti u jednu epruvetu za uzimanje krvi koja sadržava litij-heparin ili natrij-heparin kao antikoagulans, a zatim prenijeti u epruvete QFT-Plus Blood Collection Tubes.</p> <p>Uporaba softvera s ovim proizvodom je opcionalna. Softver provodi procjenu kontrole kvalitete ispitivanja, generira standardnu krivulju i daje rezultat testa za svakog ispitanika. Softver prijavljuje sve koncentracije veće od 10 IU/ml kao „> 10” jer te vrijednosti prelaze potvrđeni linearni raspon testa ELISA.</p>
<p>3.2. Ako je proizvod komplet, opis komponenti (uključujući regulatorni status komponenti, primjerice, <i>in vitro</i> dijagnostički medicinski proizvodi, medicinski proizvodi i svi osnovni UDI-DI-jevi)</p>	<p>Test QFT-Plus ELISA prodaje se i u sklopu kompleta s 2 pločice s komponentama i u sklopu referentnog laboratorijskog paketa koji sadržava 20 pločica i komponente.</p> <p>Epruvete za prikupljanje krvi QFT-Plus prodaju se u pakiranjima od 200 epruveta (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 i 50 Mitogen epruveta), 100 epruveta (po 25 epruveta svake vrste) ili u pojedinačnim pakiranjima (10 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadržava 1 Nil, 1 TB1, 1 TB2 i 1 Mitogen epruvetu). Epruvete za prikupljanje krvi na većim nadmorskim visinama QFT-Plus također su dostupne u prethodno navedenim konfiguracijama.</p> <p>Opis komponenti proizvoda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikrotitar pločice (12 x 8 jažica) • IFN-γ Standard, liofilizirani • diluens Green Diluent • 100x koncentrirani konjugat, liofilizirani • Wash Buffer, 20x koncentrirani pufer za pranje • otopina Enzyme Substrate Solution • otopina Enzyme Stopping Solution.
<p>3.3. Upućivanje na prethodne generacije ili varijante, ako postoje, i opis razlika</p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) ispitivanje je treće generacije, a radi se o ispitivanju s trima epruvetama u kojemu se upotrebljavaju peptidi čija je svrha stimulacija CD4 T-stanica specifičnih za MTB.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil negativna kontrola 2. TB antigen – prvenstveno otkriva odgovore CD4 T-stanica specifičnih za MTB 3. Mitogen – pozitivna kontrola <p>U ispitivanju QFT Plus upotrebljava se kombinacija peptida osmišljena za kontraindikacije i aktivnost, te zaštićena vlasničkim pravima. QFT Plus je ispitivanje koje se izvodi u četirima</p>

	<p>epruветama, a ima dvije epruветe TB za otkrivanje stanično posredovanog odgovora specifičnog za MTB:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil negativna kontrola 2. TB1 – prvenstveno otkriva odgovor CD4 T-stanica specifičnih za MTB 3. TB2 – optimizirana za otkrivanje odgovora CD4 i CD8 T-stanica specifičnih za MTB 4. Mitogen – pozitivna kontrola
3.4. Opis dodatne opreme predviđene za uporabu u kombinaciji s proizvodom	Nije primjenjivo – QFT-Plus je samostalno ispitivanje.
3.5. Opis drugih uređaja i proizvoda predviđenih za uporabu u kombinaciji s ovim proizvodom	Nije primjenjivo – QFT-Plus je samostalno ispitivanje.
4. Upućivanje na sve usklađene norme i zajedničke specifikacije koje se primjenjuju	
4. Usklađene norme i zajedničke specifikacije koje se primjenjuju	<p>Radi pomoći u procjeni radnog učinka primijenjene su relevantne usklađene norme primjenjive za QFT-Plus.</p> <p>Usklađene norme (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 Procjena svojstava medicinskih proizvoda za <i>in vitro</i> dijagnostiku • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Medicinski proizvodi – Primjena upravljanja rizikom za medicinske proizvode • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Medicinski proizvodi – Sustavi upravljanja kvalitetom – Zahtjevi za zakonsku namjenu) • EN ISO 17511:2021 Medicinski proizvodi za <i>in vitro</i> dijagnostiku – Zahtjevi za uspostavljanje mjeriteljske sljedivosti vrijednosti dodijeljenih kalibratorima, tvarima za nadzor istinitosti i uzorcima ljudskog tkiva • EN ISO 18153:2003 Medicinski proizvodi za <i>in vitro</i> dijagnostiku – Mjerenje količina u uzorcima biološkog podrijetla – Mjeriteljska sljedivost vrijednosti za katalitičku

	<p>koncentraciju enzima označenih za kalibraciju i kontrolnih materijala</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 23640:2015 Medicinski proizvodi za <i>in vitro</i> dijagnostiku. Procjena stabilnosti dijagnostičkih reagensa <i>in vitro</i> • EN ISO/DIS 20916 Medicinski proizvodi za <i>in vitro</i> dijagnostiku – Istraživanja kliničkih radnih značajki na uzorcima uzetim od ljudi – Dobra istraživačka praksa. <p>Norme (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Procjena preciznosti kvantitativnih metoda mjerenja • CLSI EP06-A Procjena linearnosti kvantitativnih postupaka mjerenja • CLSI EP07-A2 Ispitivanje interferencije u kliničkoj kemiji • CLSI EP12-A2 Korisnički protokol za procjenu kvalitativne učinkovitosti testa • CLSI EP17-A2 Procjena sposobnosti otkrivanja za postupke kliničkih laboratorijskih mjerenja • CLSI EP24-A2 Procjena dijagnostičke točnosti laboratorijskih testova s pomoću krivulja operativnih karakteristika prijemnika (Receiver Operating Characteristic, ROC) • CLSI EP-25-A Procjena stabilnosti reagensa za <i>in vitro</i> dijagnostiku.
<p>5. Rizici i upozorenja</p>	
<p>5.1. Preostali rizici i neželjeni učinci</p>	<p>Rizici su u najvećoj mogućoj mjeri smanjeni te se smatraju prihvatljivima. U uputama za uporabu (odjeljci „Upozorenja i mjere opreza” i „Ograničenje”) navedena su upozorenja u vezi s preostalim rizicima i sve mjere opreza koje je potrebno poduzeti kako bi se ti rizici držali pod kontrolom. Trenutačni preostali rizici su prihvatljivi.</p> <p>Predviđeni korisnik može lako razumjeti i primjenjivati informacije i upute koje navodi proizvođač, može ispravno protumačiti rezultat dobiven s pomoću proizvoda te može izbjeći pogrešne informacije.</p> <p>Rezultati QFT-Plus testiranja moraju se upotrebljavati u kombinaciji s procjenom rizika, radiografijom te ostalim medicinskim i dijagnostičkim procjenama.</p> <p>Osobe s Nil vrijednostima većima od 8 IU/ml klasificiraju se kao „Neodređeni” jer 25 % viši odgovor na CMV antigene može biti izvan raspona mjerenja ispitivanja.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Negativan rezultat QFT-Plus testa ne isključuje mogućnost infekcije bakterijom <i>M. tuberculosis</i> ili tuberkuloze: uzrok lažno negativnih rezultata može biti stadij infekcije (npr. ispitak uzet prije nastupanja staničnog odgovora), komorbidna stanja koja utječu na imunosne funkcije, neispravno rukovanje epruvetama za uzimanje krvi nakon venepunkcije, neispravno provođenje ispitivanja ili druge imunološke varijable. <p>Do nepouzdanih ili neodređenih rezultata može doći zbog:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odstupanja od postupka opisanog u ovoj uputi za uporabu • neispravnog transporta/rukovanja ispitkom krvi • povišenih razina cirkulirajućeg IFN-γ ili prisutnosti heterofilnih protutijela • premašivanja potvrđenih vremena za krv od uzimanja ispitka krvi do inkubacije.
5.2. Upozorenja i mjere opreza	<p>Nemojte upotrebljavati komplet ako bilo koja bočica reagensa pokazuje znakove oštećenja ili curenja prije uporabe.</p> <p>Važno: pregledajte bočice prije uporabe. Nemojte upotrebljavati bočice za konjugat ili IFN-γ standard ako bočice pokazuju znakove oštećenja ili ako je gumena brtva oštećena. Nemojte rukovati razbijenim bočicama. Poduzmite odgovarajuće mjere opreza i odložite bočice na siguran način. Preporuka: bočice za konjugat ili IFN-γ standard otvorite s pomoću alata za skidanje osigurača na bočicama radi smanjenja opasnosti od ozljeda uzrokovanih poklopcem s metalnim osiguračem.</p> <p>Ako sumnjate da su epruvete QFT-Plus Blood Collection Tubes oštećene ili da je njihova sterilnost narušena, obratite se tehničkoj službi tvrtke QIAGEN.</p> <p>Timerosal se upotrebljava kao konzervans u nekim QFT-Plus reagensima. Može biti otrovan ako ga se proguta, udahne ili u dodiru s kožom. Kada radite s kemikalijama, uvijek nosite odgovarajuću</p>

laboratorijsku kutu, rukavice za jednokratnu uporabu i zaštitne naočale. Više informacija potražite u odgovarajućim sigurnosno-tehničkim listovima (Safety Data Sheet, SDS) dostupnima na internetskoj stranici www.qiagen.com/safety u obliku praktične i kompaktne PDF datoteke za pregledavanje i ispis.

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: sadržava: sumpornu kiselinu. Upozorenje! Može nagrizati metale. Nadražuje kožu. Uzrokuje jako nadraživanje oka. Nositi zaštitne rukavice/zaštitno odijelo/zaštitu za oči/zaštitu za lice.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution: Upozorenje! Uzrokuje blago nadraživanje kože. Nositi zaštitne rukavice/zaštitno odijelo/zaštitu za oči/zaštitu za lice.

QuantiFERON Green Diluent:

Sadržava: tartrazin. Upozorenje! Može izazvati alergijsku reakciju na koži. Nositi zaštitne rukavice/zaštitno odijelo/zaštitu za oči/zaštitu za lice.

- Rekonstituirani standard iz kompleta može se čuvati do 3 mjeseca ako je pohranjen na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Zabilježite datum rekonstitucije standarda iz kompleta.
- Rekonstituirani 100X koncentrirani konjugat mora se i dalje čuvati na temperaturi od 2 do 8 °C i potrošiti u roku od 3 mjeseca. Zabilježite datum rekonstitucije konjugata.
- Konjugat jakosti za uporabu mora se potrošiti u roku od 6 sati nakon pripreme.
- Pufer za ispiranje jakosti za uporabu može se čuvati na sobnoj temperaturi do 2 tjedna.

<p>5.3. Ostali bitni aspekti sigurnosti, uključujući sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji na terenu (uključujući obavijesti o sigurnosti na terenu), ako je primjenjivo</p>	<p>Za QFT TB Plus nije bilo sigurnosnih korektivnih radnji na terenu. Za ovaj proizvod nisu identificirane nove opasnosti.</p>
<p>6. Sažetak procjene učinkovitosti i posttržišno praćenje učinkovitosti (Post-Market Performance Follow-Up, PMCF)</p>	
<p>6.1. Sažetak znanstvene valjanosti proizvoda</p>	<p>Ispitivanje QFT-Plus, uključujući prethodne generacije, mjeri IFN-γ koji proizvode T-stanice specifične za MTB s ciljem identifikacije <i>in vitro</i> odgovora na antigene koji se povezuju s infekcijom MTB-om. U nastavku se nalazi sažetak znanstvenog temelja ispitivanja QFT-Plus, u kojem se analiziraju IFN-γ koji proizvode T-stanice nakon izlaganja antigenima na MTB povezuje s otkrivanjem kliničkog stanja odnosno infekcijom MTB-om (tuberkulozna infekcija).</p> <p>Prema aktualnim nacionalnim i međunarodnim preporukama, probir na tuberkuloznu infekciju glavni je čimbenik za smanjenje i eliminaciju incidencije tuberkuloze (TB) te je stoga iznimno važan. Budući da tuberkulozna infekcija (TBI) nije zarazna, može se otkriti samo primjenom neizravnih imunoloških metoda. Dvije glavne metodologije za dijagnosticiranje LTBI-ja uključuju tuberkulinske kožne testove (Tuberculin Skin Test, TST) i ispitivanja s otpuštanjem interferona gama (Interferon-Gamma Releasing Assay, IGRA) [SZO: Globalno izvješće o tuberkulozi iz 2023. https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p> <p>QFT-Plus najpoznatije je IGRA ispitivanje za dijagnozu tuberkulozne infekcije (TBI) u svijetu. Mnoge publikacije dokazuju njegov izvrstan radni učinak u visokorizičnim skupinama, a od listopada 2023. u svijetu je upotrijebljeno više od 100 milijuna testova. Konkretno, dokazana je izvrsna učinkovitost (visoka osjetljivost i specifičnost) ispitivanja QFT-Plus za glavne visokorizične skupine, uključujući djecu, osobe oboljele od HIV-a, osobe na imunosupresivnoj terapiji, migrante, aktivne kontakte oboljelih od tuberkuloze (TB) itd. [1, 2, 3,</p>

4]. Izvrsna učinkovitost ispitivanja QFT-Plus u raznim visokorizičnim skupinama, uključujući djecu, potvrđena je u izvornim ispitivanjima te u sustavnim i narativnim pregledima [5].

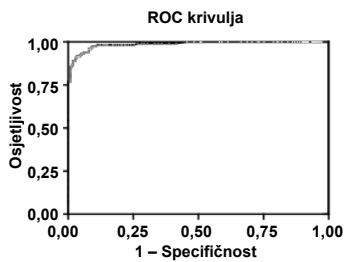
QFT-Plus preporučile su Svjetska zdravstvena organizacija (SZO 2020., SZO, M3 2021., SZO, M5, 2022.) [6, 7, 8] i Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) te Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (European centre for Disease Control, ECDC) [9]. Preporuke međunarodnih tijela temeljene su na većem broju publikacija, uključujući izvorne radove i sustavne preglede u kojima se dokazuje izvrstan radni učinak ispitivanja QFT-Plus u različitim populacijama, uključujući rizične skupine za infekciju tuberkulozom (TB) i reaktivaciju tuberkuloze (TB) koje je definirao SZO.

Objavljena ispitivanja dokazuju da ispitivanje QFT-Plus ima veću osjetljivost u slučaju kontakata u istom domaćinstvu i imunokompromitiranih osoba (HIV, reumatoidni artritis, starije osobe i osobe sa sniženim brojem CD4 T-stanica), što pokazuje da njegova specifičnost nije inferiorna u odnosu na QFT-GIT (prethodna generacija) [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

	<ol style="list-style-type: none"> 6. WHO, M1.2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'. 7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'. 8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'. 9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (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.
<p>6.2. Sažetak podataka o učinkovitosti ekvivalentnog proizvoda, ako je primjenjivo</p>	<p>Nije primjenjivo.</p>
<p>6.3. Sažetak podataka o učinkovitosti iz provedenih ispitivanja na proizvodu prije dobivanja oznake CE</p>	<p>Sažetak ispitivanja analitičkih i kliničkih radnih značajki naveden je u nastavku:</p> <p>Granična vrijednost ispitivanja Granična vrijednost ispitivanja QFT-Plus utvrđena je na temelju podataka 216 ispitanika bez identificiranih čimbenika rizika za izloženost tuberkulozi (TB), koji su bili cijepljeni BCG-om i za koje se pretpostavljalo da nemaju infekciju, te na temelju podataka 118 ispitanika u kojih je infekcija bakterijom <i>M. tuberculosis</i> potvrđena na temelju kulture. Podaci o osjetljivosti i specifičnosti objedinjeni su i analizirani na temelju analize krivulje operativne karakteristike prijelnika (Receiver Operator Characteristic, ROC). Podaci o osjetljivosti i specifičnosti analizirani analizom ROC krivulje pokazali</p>

su da optimalna granična vrijednost testa ELISA iznosi 0,35 IU/ml (pogledajte sliku 1., tablica 1.).



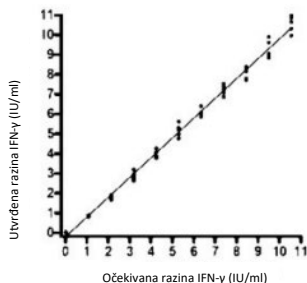
Slika 1. ROC krivulja za odgovore na ESAT-6 i CFP-10

Tablica 1. Vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti za test ELISA pri različitim graničnim vrijednostima

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

Linearnost

Linearnost testa QFT-Plus ELISA dokazana je nasumičnim postavljanjem 5 replika iz 11 poolova plazme poznatih koncentracija IFN- γ na pločicu ELISA. Linija linearne regresije ima nagib od $1,002 \pm 0,011$ i koeficijent korelacije od 0,99 (slika 2.).



Slika 2. Ilustracija regresijske analize studije linearnosti – visoka srednja vrijednost poola = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Očekivano}$

Obnovljivost

Provedena je multicentrična studija obnovljivosti kojom se procjenjivala učinkovitost testa QFT-Plus na lokacijama studije s više rukovatelja. Radilo se o prospektivnoj studiji provedenoj na tri vanjske lokacije za testiranje i jednoj lokaciji za uzimanje krvi. U studiju su bila uključena ukupno 32 pozitivna i 34 negativna ispitanika (utvrđeno testom QFT). Ispitanike u studiji činili su zdravstveni djelatnici u Sjedinjenim Američkim Državama. Ispitanici u studiji predstavljali su skupine s mješovitim rizikom od izloženosti tuberkulozi (TB) zbog svog zanimanja ili kao zdravstveni radnici rođeni u inozemstvu koji potječu s lokacije sa stopom tuberkuloze (TB) većom od 50/100.000. Tri epruvete za uzimanje krvi s litij-heparinom uzete su od svakog ispitanika u studiji na lokaciji za uzimanje krvi. Epruvete za uzimanje krvi s litij-heparinom tada su prebačene na svaku od triju lokacija za testiranje gdje su alikvotirane u dva skupa epruveta QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen i Nil) pa potom testirane u skladu s postupkom ispitivanja QFT-Plus. Na svakoj su lokaciji barem dva rukovatelja neovisno izvela dva testa po ispitaniku u studiji. Nijednome rukovatelju nisu otkriveni rezultati koje su dobili drugi rukovatelji niti

rezultat testa QFT ispitanika u studiji. Na sve tri lokacije za testiranje generirano je šest rezultata po svakom od 66 ispitanika u studiji, što je rezultiralo dobivanjem ukupno 396 podatkovnih točaka. Sažetak rezultata obnovljivosti prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Sažetak rezultata studije obnovljivosti – % slaganja kvalitativnih rezultata između različitih rukovatelja unutar lokacije; N = 66 uzoraka pacijenata

Lokacija 1 – 2 rukovatelja	Lokacija 2 – 2 rukovatelja	Lokacija 3 – 3 rukovatelja
64/66 = 96,97 %	64/66 = 96,97 %	59/66 = 89,39 %
Slaganje kvalitativnih rezultata za skup epruveta 1 i skup epruveta 2	Slaganje kvalitativnih rezultata za skup epruveta 1 i skup epruveta 2	Slaganje kvalitativnih rezultata za skup epruveta 1 i skup epruveta 2

Kvalitativno postotno slaganje na svim lokacijama studije iznosi 94,7 % (375/396). U ovom izračunu ukupan broj rezultata testa koji se slažu (375) uključuje one slučajeve u kojima postoji slaganje svih 6 rezultata, slaganje 5 od 6 rezultata, slaganje 4 od 6 rezultata i slaganje 3 od 6 rezultata zajedno.

Ponovljivost među serijama

Provedena je studija kako bi se utvrdila varijabilnost epruveta QFT-Plus Blood Collection Tubes među serijama u odnosu na epruvete QFT. Testirano je ukupno 30 ispitanika (15 potvrđeno pozitivnih na tuberkulozu (TB) i 15 potvrđeno negativnih na tuberkulozu (TB), kako je utvrđeno testom QFT). Tri odvojene serije svake od epruveta QFT-Plus TB1, TB2 i QFT TB Blood Collection Tubes bile su uključene u ovu studiju. Testirana su tri replikata po davatelju po seriji epruvete za uzimanje krvi. Nil i Mitogen epruvete testirane su s po jednim replikatom. Krv svakog ispitanika prikupljena je u epruvete za uzimanje krvi s litij-heparinom, a zatim je 1 ml krvi prebačen u svaku od epruveta QFT-Plus i QFT Blood Collection Tubes pa potom testiran u skladu s postupkom ispitivanja. Za svaku skupinu pozitivnih i negativnih uzoraka ukupna varijanca rezultata epruvete QFT-Plus Tube ne smije biti značajno veća od ukupne varijance rezultata epruvete QFT. To je utvrđeno iz p-vrijednosti dobivene Leveneovim testom homogenosti varijance (Homogeneity of Variance, HOV). Ako p-vrijednost nije bila značajna ($p > 0,05$) i/ili je varijacija epruveta QFT-Plus TB Tubes bila manja od one za epruvetu QFT TB, tada je postojala varijanca između epruveta QFT-Plus i QFT TB.

Tablica 3. Usporedba varijanci između epruveta QFT-Plus i QFT TB Blood Collection Tubes primjenom Leveneovog HOV testa

Vrsta uzorka	Razlika	Učinak	Zavisna varijabla	P-vrijednost	Značajno
Pozitivna	TB2 u odnosu na QFT	Sub_Type	Zaostala	0,0378	Da
Pozitivna	TB2 u odnosu na QFT	Sub_Type	Zaostala	0,0540	Ne
Negativna	TB2 u odnosu na QFT	Sub_Type	Zaostala	0,1025	Ne
Negativna	TB2 u odnosu na QFT	Sub_Type	Zaostala	0,6344	Ne

Varijacija između epruveta QFT-Plus i QFT TB Blood Collection Tubes nije bila značajna, uz iznimku epruvete QFT-Plus TB2 kada je testirana s pozitivnim ispitanicima. Kada je analizirana procjena standardne devijacije, varijacija uočena kod epruvete QFT-Plus TB2 bila je manja (0,06089) nego kod epruvete QFT TB (0,07641), kao što je prikazano u tablici 4. Stoga varijanca epruveta QFT-Plus TB1 i TB2 Blood Collection Tubes nije bila veća od one za epruvetu QFT TB Blood Collection Tube.

Tablica 4. Standardna devijacija za preostalu količinu i 95-postotni interval pouzdanosti za pozitivne ispitanike

Vrsta uzorka	Vrsta isp.	Procijenjena standardna devijacija	95 % LCL	95 % UCL
Pozitivna	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Pozitivna	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Pozitivna	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Ponovljivost unutar serije

Provedena je studija za procjenu obnovljivosti epruveta QFT-Plus Blood Collection Tubes unutar serije usporedbom koncentracije IFN- γ iz replikata krvi u epruvetama QFT-Plus TB Blood Collection Tubes. Šest alikvota jednog uzorka krvi istih ispitanika s potvrđenom infekcijom tuberkulozom (TB) obrađeno je u 6 ponovljenih epruveta za uzimanje krvi iz jedne serije svake od epruveta QFT-Plus Tubes (TB1 i TB2). Testiranje je provedeno na 13 ispitanika. % CV je izračunat za svakog davatelja i za sve davatelje da bi se dobila srednja vrijednost za % CV kao što je prikazano u tablici 5.

Tablica 5. % CV za srednju vrijednost, standardnu devijaciju, minimalnu vrijednost, medijan i maksimalnu vrijednost u svakoj epruveti QFT-Plus TB Blood Collection Tube u ispitnika pozitivnih na tuberkulozu (TB)

QFT-Plus epruveta	Količina uzorka	Srednja vrijednost (% CV)	Standardna devijacija	Minimalna vrijednost	Medijan	Maksimalna vrijednost
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Rezultati su pokazali da je srednja vrijednost za % CV za TB1 i TB2 iznosila ~13 %, čime je ispunjavala kriterije prihvatljivosti od < 30 % i pokazala ponovljivost unutar serije.

Granica slijepe probe (Limit of Blank, LoB)

Granica slijepe probe (Limit of Blank, LoB) procijenjena je za ispitivanje QFT-Plus. Po dvije replike 14 pojedinačnih normalnih uzoraka humane plazme (kao slijepe probe) testirane su s pomoću 2 serije testa QFTPlus ELISA, a testiranje su provela 3 rukovatelja u 3 dana testiranja, jedan rukovatelj po danu testiranja za ukupno 84 replike iz svake serije kompleta ELISA. Procijenjene vrijednosti LoB (IU/ml) za 2 serije kompleta ELISA izračunate su odvojeno, kako je prikazano u tablici 6.

Tablica 6. Vrijednosti LoB (IU/ml) za 2 serije kompleta QFT-Plus ELISA Kit

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

Veća vrijednost LoB, 0,040 IU/ml, u obje serije kompleta QFT-Plus ELISA kit, prijavljena je kao konačna vrijednost LoB.

Granica detekcije (Limit of Detection, LoD)

Granica detekcije (Limit of Detection, LoD) procijenjena je za ispitivanje QFT-Plus. Pool humane plazme negativne na tuberkulozu (TB) generiran je kombiniranjem 14 pojedinačnih uzoraka plazme. Svaki od 3 rukovatelja pripremio je referentnu standardnu otopinu IFN- γ vrijednosti 1,0 IU/ml razrijeđenu u puferu. Napravljen je niz razrjeđivanja od 8 koncentracija. Studija se provodila 3 dana, a provodila su je 3 naizmjenična rukovatelja s pomoću 2 serije kompleta QFT-Plus ELISA kit. Svaki dan testiranja 5 replikata svake

koncentracije unutar svakog seta niza serijskih razrjeđivanja testirano je da bi se dobilo ukupno 45 replikata za svako razrjeđivanje koncentracije IFN- γ za svaku seriju kompleta QFT-Plus ELISA kit. Vrijednost LoD za svaku testiranu seriju kompleta QFT-Plus ELISA kit izračunata je odvojeno kako je prikazano u tablici 7.

Tablica 7. Procijenjene vrijednosti LoD (IU/ml) za 2 serije kompleta QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	Vjerojatnost	Procijenjena koncentracija (IU/ml)	Donja granica 95-postotne pouzdanosti za procjenu	Gornja granica 95-postotne pouzdanosti za procjenu
Komplet 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Komplet 2	0,95	0,065	0,060	0,073

Interferirajuće tvari

Provedena je studija kako bi se utvrdili učinci potencijalnih interferirajućih tvari na učinkovitost testa QFT-Plus ELISA pri otkrivanju IFN- γ . Interferirajuće tvari uključene u ovo testiranje bile su sljedeće: trigliceridi (ukupni), hemoglobin, protein (ukupni u serumu), bilirubin (konjugirani), bilirubin (nekonjugirani), abakavir sulfat, ciklosporin i prednizolon. Pet poolova plazme s poznatim koncentracijama IFN- γ pripremljeno je s pomoću različitih koncentracija interferirajućih tvari. Razina IFN- γ u osnovnom poolu prethodno je pripremljena s pomoću unaprijed određene količine prisutnog IFN- γ (približno 0,21, 0,45 i 1,4 IU/ml). Taj je pool potom upotrijebljen za pripremu poolova s interferirajućim tvarima. Testirane koncentracije interferirajućih tvari iznosile su 0 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL i 20 mg/dL. Ciljne koncentracije interferirajućih tvari temeljile su se na referentnim intervalima, patološkim vrijednostima, terapijskim rasponima i toksičnim rasponima ili na preporuci dobavljača ili općenitim kliničkim razinama. Po šest replikata testirano je za svaku razinu koncentracije interferirajuće tvari u uzorku. Za svaku koncentraciju uzorka proveden je T-test na dva uzorka, uspoređujući razliku srednje vrijednosti log₁₀ (IU/ml) primarne razine interferirajuće tvari i kontrole (tj. razine bez interferirajuće tvari) kako je prikazano u tablicama 8. i 9. Procijenjena razlika srednjeg odgovora, zajedno s odgovarajućim granicama dvostrane 95-postotne pouzdanosti i p-vrijednosti također je prijavljena u tablici.

Tablica 8. Log10 IU/ml: Tablica sažetka T-testa za razlike u srednjim vrijednostima između kontrolne i primarne razine interferirajuće tvari za svaku interferirajuću tvar i razinu koncentracije IFN- γ

Interferirajuća tvar	Razina interferirajuće tvari	Koncentracija uzorka (IU/ml)	Varijance	Razlika srednje vrijednosti	Donji 95-postotni CI	Gornji 95-postotni CI	P-vrijednost	Uspješno
Trigliceridi	Visoka	1,4	Jednako	0,019	-0,040	0,077	0,491	Da
		0,45	Jednako	0,004	-0,022	0,030	0,732	Da
		0,21	Jednako	0,006	-0,035	0,047	0,759	Da
Hemoglobin	Visoka	1,4	Jednako	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Da
		0,45	Jednako	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Da
		0,21	Jednako	0,000	-0,034	0,035	0,980	Da
Protein	Visoka	1,4	Jednako	0,004	-0,034	0,042	0,836	Da
		0,45	Jednako	0,001	-0,38	0,040	0,962	Da
		0,21	Jednako	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Da
Konjugirani bilirubin	Visoka	1,4	Jednako	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Da
		0,45	Jednako	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Da
		0,21	Jednako	-0,014	0,074	0,046	0,625	Da
Nekonjugirani bilirubin	Visoka	1,4	Jednako	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Da
		0,45	Jednako	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Da
		0,21	Jednako	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Da
Abakavir	Visoka	1,4	Jednako	0,008	-0,025	0,041	0,601	Da
		0,45	Jednako	0,012	-0,019	0,044	0,412	Da
		0,21	Jednako	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Da
Ciklosporin	Visoka	1,4	Jednako	0,014	-0,020	0,047	0,383	Da
		0,45	Jednako	0,005	-0,035	0,045	0,773	Da
		0,21	Jednako	0,024	-0,008	0,056	0,131	Da
Prednizolon	Visoka	1,4	Jednako	0,017	-0,017	0,050	0,293	Da
		0,45	Jednako	0,000	-0,036	0,036	0,979	Da
		0,21	Jednako	0,015	-0,035	0,065	0,524	Da

Tablica 9. Log10 IU/ml: Tablica sažetka T-testa za razlike u srednjim vrijednostima između kontrolne i visoke razine interferirajuće tvari za svaku interferirajuću tvar i razinu koncentracije IFN- γ

Interferirajuća tvar	Razina interferirajuće tvari	Koncentracija uzorka (IU/ml)	Varijance	Razlika srednje vrijednosti	Donji 95-postotni CI	Gornji 95-postotni CI	P-vrijednost	Uspješno
Trigliceridi	Visoka	1,4	Jednako	0,053	-0,004	0,1 10	0,063	Da
		0,45	Jednako	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Da
		0,21	Jednako	0,034	-0,002	0,071	0,061	Da
Hemoglobin	Visoka	1,4	Jednako	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Da
		0,45	Jednako	0,016	-0,007	0,040	0,152	Da
		0,21	Jednako	0,014	-0,030	0,059	0,489	Da
Protein	Visoka	1,4	Jednako	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Da
		0,45	Jednako	0,000	-0,046	0,046	0,992	Da
		0,21	Jednako	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Da
Konjugirani bilirubin	Visoka	1,4	Jednako	0,001	-0,046	0,048	0,961	Da
		0,45	Jednako	0,012	-0,043	0,067	0,639	Da
		0,21	Jednako	0,015	-0,044	0,074	0,586	Da
Nekonjugirani bilirubin	Visoka	1,4	Jednako	0,015	-0,011	0,042	0,231	Da
		0,45	Jednako	0,015	-0,023	0,052	0,411	Da
		0,21	Jednako	0,012	-0,033	0,057	0,566	Da
Abakavir	Visoka	1,4	Jednako	0,013	-0,015	0,040	0,322	Da
		0,45	Jednako	0,015	-0,014	0,044	0,283	Da
		0,21	Jednako	0,008	-0,034	0,050	0,677	Da
Ciklosporin	Visoka	1,4	Jednako	0,002	-0,019	0,024	0,816	Da
		0,45	Jednako	0,007	-0,030	0,043	0,682	Da
		0,21	Jednako	0,015	-0,007	0,038	0,155	Da
Prednizolon	Visoka	1,4	Jednako	0,007	-0,016	0,030	0,518	Da
		0,45	Jednako	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Da
		0,21	Jednako	0,021	-0,025	0,068	0,334	Da

Rezultat nije pokazao značajne razlike između primarne razine interferirajuće tvari i kontrole (razine bez interferirajuće tvari) kao ni za visoku razinu interferirajuće tvari, osim za razinu koncentracije triglicerida od 0,45 IU/ml. Utvrđeno je da je razlika srednje vrijednosti unutar +/-2 raspona standardne devijacije. To pokazuje da je razlika unutar očekivane varijabilnosti ispitivanja i da trigliceridi nisu imali interferirajući učinak na test QFT-Plus ELISA.

Kliničke radne značajke

Klinička specifičnost

Provedena je multicentrična studija u kojoj je procijenjena klinička specifičnost testa QFT-Plus na 733 ispitanika u studiji za koje se smatralo da imaju nizak rizik od infekcije bakterijom *M. tuberculosis* ili da nemaju čimbenike rizika za izloženost infekciji ili bolesti. Čimbenici rizika za izloženost tuberkulozi (TB) utvrđeni su u trenutku testiranja s pomoću standardnog ispitivanja. Studija je provedena na četiri nezavisne lokacije, uključujući jednu u Sjedinjenim Američkim Državama, dvije u Japanu i jednu u Australiji. Test QFT-Plus uspoređen je s testom QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Sažetak podataka o radnom učinku kliničke specifičnosti, stratificiran prema lokaciji i regiji studije, naveden je na slici 3.

Rezultati radnog učinka temeljeni su na ukupnom broju valjanih testova. Nije bilo neodređenih rezultata.

Centar	N	Pozitivna		Negativna		Neodređena		Specifičnost (95-postotni CI)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Sjedinjene Američke Države									
(Br. 1) SAD-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									
(Br. 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)
(Br. 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)
Ukupno u Japanu	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85 – 99,52)	97,83 % (315/322) (95,6 – 98,9)
Australija									
(Br. 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)

Slika 3. Specifičnost testa QFT-Plus

Specifičnost testa QFT-Plus iznosila je 98,11 % u SAD-u, 97,83 % u Japanu i 95,48 % u Australiji. Ukupna specifičnost testa QFT-Plus iznosila je 97,27 % (713/733). Specifičnost testa QFT iznosila je 99,06 % u SAD-u, 98,76 % u Japanu i 95,98 % u Australiji. Ukupna specifičnost testa QFT-Plus iznosila je 98,09 % (719/733).

Na slici 4. prikazana je raščlamba rezultata prema vrsti epruvete s TB antigenom i njihovim kombinacijama kao primjer očekivanih rezultata u niskorizičnoj populaciji.

Tumačenje temeljeno na vrijednosti Nil za TB Antigen				
IU/ml u	TB1	TB2	QFT-Plus (pozitivan prema TB1 i/ili TB2)*	Dosljedno pozitivan TB1 i TB2 (alternativna analiza) [†]
Pozitivna	10	18	20	8
Negativna	723	715	713	725
Neodređena	0	0	0	0
Specifičnost (95-postotni CI)	–	–	97,3 % (713/733) (95,8 – 98,2)	–
Stopa negativnosti (95-postotni 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)

* Tumačenje na temelju TB antigena – vrijednost Nil > 0,35 IU/ml u obje (TB1 i TB2) ili bilo kojoj TB epruveti kako bi odgovarala kriterijima tumačenja testa QFT-Plus (TB1 ili TB2) da bi se utvrdilo kao pozitivan.

[†] Alternativna analiza navedena je samo u svrhu informiranja.

Slika 4. Specifičnost testa QFT-Plus prema svakoj epruveti s TB antigenom

Kod ispitanika s niskim rizikom od infekcije tuberkulozom (TB) ukupno 20 od 733 ispitanika imalo je pozitivan rezultat. Od navedenih je samo 8 ispitanika imalo vrijednost > 0,35 IU/ml u epruveti TB1 i u epruveti TB2.

Usporedba ispitivanja QFT s ispitivanjem QFT-Plus provedena je u niskorizičnoj kohorti studije i pokazala je ukupnu podudarnost od 97,5 % (715/733) i negativno postotno slaganje od 98,3 % (707/719).

Klinička osjetljivost

Definitivni standardni test za LTBI ne postoji, ali zamjena je mikrobiološka kultura bakterije *M. tuberculosis* zbog toga što je infekcija tuberkulozom (TB) neophodan prethodnik bolesti.

Provedena je multicentrična studija u kojoj je procijenjena klinička osjetljivost testa QFT-Plus, a uključivala je 434 ispitanika u studiji koji su imali znakove i simptome aktivne bolesti uzrokovane bakterijom *M. tuberculosis* potvrđene kulturom i/ili PCR-om, a nisu bili na liječenju tuberkuloze (TB) ili im je liječenje trajalo ≤ 14 dana prije uzimanja krvi. Studija je provedena na sedam nezavisnih lokacija, uključujući tri u Sjedinjenim Američkim Državama, tri u Japanu i jednu u Australiji. Test QFT-Plus uspoređen je s testom GIT.

Sažetak podataka o radnom učinku kliničke osjetljivosti, stratificiran prema lokaciji studije i državi, naveden je na slici 5. Rezultati radnog učinka temeljeni su na ukupnom broju valjanih testova. Učestalost neodređenih rezultata za testove GIT i QFT-Plus iznosila je 2,3 % (10/434) odnosno 2,5 % (11/434).

Centar	Pozitivan		Negativan		Neodređen		Osjetljivost (n/N) (95-postotni CI)		
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
Sjedinjene Američke Države									
(Br. 1) SAD-5	15	13	13	2	2	0	0	86,67 % (13/15) (62,12 – 96,26)	86,67 % (13/15) (62,12 – 96,26)
(Br. 2) SAD-1	33	29	29	4	4	0	0	87,88 % (29/33) (72,67 – 95,18)	87,88 % (29/33) (72,67 – 95,18)
(Br. 3) SAD-4	5	5	5	0	0	0	0	100,0 % (5/5) (56,55 – 100,0)	100,0 % (5/5) (56,55 – 100,0)
Ukupno u Sjedinjenim Američkim Državama	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4 – 94,7)	88,7 % (47/53) (77,4 – 94,7)
Japan									
(Br. 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)
(Br. 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)
(Br. 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)
Ukupno u Japanu	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91 – 97,33)	94,43 % (322/341) (91,5 – 96,4)
Australija									
(Br. 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)

Slika 5. Sažetak radnog učinka studije kliničke osjetljivosti prema lokaciji, zemlji i sveukupno

Napominjemo da analiza na gore prikazanoj slici 5. ne uključuje neodređene rezultate.

Osjetljivost testa QFT-Plus iznosila je 88,7 % u SAD-u, 94,43 % u Japanu i 100,0 % u Australiji. Ukupna osjetljivost testa QFT-Plus iznosila je 94,09 % (398/423). Osjetljivost testa QFT iznosila je 88,7 % u SAD-u, 95,63 % u Japanu i 96,43 % u Australiji. Ukupna osjetljivost testa QFT iznosila je 94,81 % (402/424).

Na slici 6. prikazana je raščlamba rezultata prema vrsti epruvete s TB antigenom i njihovim kombinacijama kao primjer očekivanih rezultata u populaciji s potvrđenom infekcijom tuberkulozom (TB).

Tumačenje temeljeno na vrijednosti Nil za TB Antigen IU/ml u	TBI	TB2	QFT-Plus (pozitivan prema TBI i/ili TB2)
Pozitivna	388	397	398
Negativna	32	26	25
Neodređena	14	11	11
Osjetljivost (95-postotni CI)	–	–	94 % (398/423) (91,4 – 96,0)
Stopa pozitivnosti* (95-postotni CI)	92,4 % (388/420) (89,4 – 94,6)	93,9 % (397/423) (91,1 – 95,8)	–

* Isključujući neodređene vrijednosti.

Slika 6. Rezultati studije osjetljivosti testa QFT-Plus prema epruveti s TB antigenom

Usporedba ispitivanja GIT s ispitivanjem QFT-Plus u kohorti s aktivnom tuberkulozom (TB) potvrđenom kulturom (kohorte studije osjetljivosti) i pokazala je ukupnu podudarnost od 95,9 % i pozitivno postotno slaganje od 97,3 % (391/402).

Radni učinak u ispitanika s identificiranim čimbenicima rizika za infekciju MTB-om (mješovito rizični pojedinci)

Kohorta od 601 osobe s miješanim čimbenicima rizika od infekcije tuberkulozom (TB) (npr. pozitivnost na HIV, povijest liječenja aktivne ili latentne tuberkuloze (TB), izloženost aktivnom slučaju tuberkuloze (TB), status zdravstvenog djelatnika itd.) procijenjena je testom QFT-GIT i testom QFT-Plus. Faktori rizika utvrđeni su s pomoću standardiziranog ispitivanja, a osobe u trenutku uključivanja nisu imale simptome koji se povezuju s aktivnom tuberkulozom (TB). Demografski podaci i čimbenici rizika prikazani su na slici 7.

Ukupno ispitanika (601)		Broj	Postotak
Spol	Muški	539	89,7 %
	Ženski	62	10,3 %
Dob (godine)	Raspon	18–70	–
	Srednja vrijednost	46,7	–
Cijepljeni BCG-om	Da	15	2,5 %
	Ne	586	97,5 %
HIV-pozitivni ili pozitivni na viruse HTLV na testu	Da	12	2,0 %
	Ne	589	98 %
S prethodnom dijagnozom aktivne tuberkuloze (TB)	Da	11	1,8 %
	Ne	590	98,2 %
S prethodno pozitivnim tuberkulinskim kožnim testom (Tuberculin Skin Test, TST) / Mantoux testom za tuberkulozu (TB)	Da	47	7,8 %
	Ne	554	92,2 %
Prethodno liječeni za aktivnu ili latentnu tuberkulozu (TB)	Da	35	5,8 %
	Ne	566	94,2 %
Živjeli, radili ili volontirali (> 1 mjesec) u zatvoru ili kaznionici	Da	373	62,1 %
	Ne	228	37,9 %
Živjeli, radili ili volontirali (> 1 mjesec) u skloništu za beskućnike	Da	525	87,4 %
	Ne	76	12,6 %
Zdravstveni djelatnik/ca	Da	8	1,3 %
	Ne	593	98,7 %
Bliski kontakt s osobom koja ima aktivnu bolest tuberkulozu ili za koju se sumnja da ima aktivnu bolest tuberkulozu	Da	9	1,5 %
	Ne	592	98,5 %

Slika 7. Demografski podaci i čimbenici povezani s rizikom od infekcije tuberkulozom (TB) u miješanoj kohorti

U ovoj populaciji, 68/601 (11,3 %) ispitanika imalo je pozitivan rezultat na testu QFT-Plus. Od 68 ispitanika pozitivnih na testu QFT-Plus, ukupno 62 ispitanika bilo je pozitivno prema epruvetama TB1 i TB2, 2 ispitanika bila su pozitivna samo prema epruveti TB1, a 4 ispitanika bila su pozitivna samo prema epruveti TB2. Nije bilo neodređenih rezultata (0/601).

QFT	Pozitivan (+)		Negativan (-)		Ukupno
QFT-Plus	Pozitivan (+)	63	5*	68	
	Negativan (-)	1*	532	533	
	Ukupno	64	537	601	

*Svih 6 nepodudarnih uzoraka imalo je razine IFN- γ u epruvetama s TB antigenom koje su bile blizu granične vrijednosti ispitivanja.

Slika 8. Sažetak radnog učinka: test QFT-Plus u odnosu na test QFT u ispitanika s poznatim čimbenicima rizika za infekciju latentnom tuberkulozom (LTBI)

Pozitivno postotno slaganje (Positive Percent Agreement, PPA) i negativno postotno slaganje (Negative Percent Agreement, NPA) između rezultata testova QFT i QFT-Plus bili su:

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

Slika 8. u nastavku prikazuje radni učinak testa QFT-Plus u usporedbi s testom QFT test u ispitanika u studiji cijepjenih BCG-om.

QFT		Pozitivan (+)	Negativan (-)	Ukupno
	Pozitivan (+)	66	5	71
QFT-Plus	Negativan (-)	3	268	271
	Ukupno	69	273	342*

* Dva ispitanika u studiji za osjetljivost isključena su iz analize zbog neodređenih rezultata.

Slika 9. Radni učinak testa QFT-Plus u usporedbi s testom QFT u ispitanika iz studije cijepjenih BCG-om (kombinirani podaci ispitanika u studiji za osjetljivost, specifičnost i LTBI)

Dobiveni PPA i NPA bili su:

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

Kliničke radne značajke dokazane su na temelju sustavnog pregleda literature, studija kliničkih radnih značajki s pokazateljima kliničkih radnih značajki kao što su osjetljivost, specifičnost, pozitivno postotno slaganje (PPA), negativno postotno slaganje (NPA), podudarnost s ostalim IGRA testovima te na temelju (objavljenog) iskustva stečenog rutinskim dijagnostičkim testiranjem. Procjena tih izvora pokazala je da su kliničke radne značajke testa QFT-Plus odgovarajuće za njegovu namjenu.

6.4. Sažetak podataka o radnom učinku iz drugih izvora, ako je primjenjivo

Nije primjenjivo.

6.5. Ukupni sažetak o

U pogledu sigurnosti, procjena ukupnih koristi i rizika na temelju sustavnog pregleda literature i baza podataka, aktivnosti procjene rizika (procjena medicinskih rizika, procjene proizvodnih i korisničkih

<p>učinkovitosti i sigurnosti</p>	<p>rizika), aktivnosti praćenja koje provodi tvrtka QIAGEN te iskustva stečenog rutinskim dijagnostičkim testiranjem govori u korist povoljnog omjera koristi i rizika testa QFT-Plus te on odgovara najnovijim dostignućima.</p>
<p>6.6. Posttržišno praćenje učinkovitosti koje je u tijeku ili se planira</p>	<p>Na temelju gustoće i valjanosti dostupnih analitičkih i kliničkih podataka, trenutačno ne postoje otvorena pitanja o testu QFT-Plus. Prikupljeni dokazi pokazuju da test QFT-Plus zadovoljava zahtjeve za procjenu radnog učinka; ispitivanje se smatra sigurnim i učinkovitim za svoju namjenu i ne postoje prihvatljivi preostali rizici te je zaključeno da trenutačno nema potrebe za aktivnostima posttržišnog praćenja (PMPF) za ovaj proizvod.</p> <p>Tvrtka QIAGEN uspostavila je i održava programe nadzora kojima se redovno prate kliničke radne značajke i sigurnost proizvoda. To uključuje proaktivno prikupljanje podataka o sigurnosti, radnom učinku, znanstvenih podataka te ponovno procjenjivanje omjera koristi i rizika. Podaci nakon stavljanja proizvoda na tržište prikupljaju se iz različitih izvora, kao što su kliničko iskustvo s proizvodom tijekom rutinske uporabe, povratne informacije korisnika/distributera/uvoznika, podaci o trendu, pregled relevantne objavljene tehničke i znanstvene literature ili podataka o kvaliteti. Osim toga, procjenjuju se izvješća o sigurnosti i štetnim događajima.</p>
<p>7. Metrološka sljedivost pripisanih vrijednosti</p>	
<p>7.1. Objašnjenje jedinice mjere, ako je primjenjivo</p>	<p>Predviđeni korisnik može lako razumjeti i primjenjivati informacije i upute koje navodi proizvođač, može ispravno protumačiti rezultat dobiven s pomoću proizvoda te može izbjeći pogrešne informacije. Za analizu neobrađenih podataka i izračunavanje rezultata može se upotrijebiti softver za analizu QFT-Plus Analysis Software. On je dostupan na www.QuantiFERON.com. Obvezno upotrebljavajte najnoviju inačicu softvera za analizu QFT-Plus Analysis Software.</p> <p>Softver provodi procjenu kontrole kvalitete ispitivanja, generira standardnu krivulju i daje rezultat testa za svakog ispitanika.</p> <p>Softver prijavljuje sve koncentracije veće od 10 IU/ml kao „> 10” jer te vrijednosti prelaze potvrđeni linearni raspon testa ELISA.</p> <p>Kao alternativa uporabi softvera za analizu QFT-Plus Analysis Software, rezultati se mogu utvrditi i na temelju metode navedene u nastavku.</p>

Generiranje standardne krivulje i vrijednosti uzoraka

Ako se ne upotrebljava softver za analizu QFT-Plus Analysis Software

Određivanje standardne krivulje i određivanje vrijednosti IU/ml uzorka zahtijevaju program za rad s proračunskim tablicama kao što je Microsoft® Excel®, ako se ne upotrebljava softver QFT-Plus. Uporaba programa za rad s proračunskim tablicama:

1. Utvrdite srednje vrijednosti OD-a replikata standarda iz kompleta na svakoj pločici.
2. Izradite standardnu krivulju $\log(e)$ – $\log(e)$ grafičkim prikazom $\log(e)$ srednje vrijednosti OD-a (y os) u odnosu na $\log(e)$ IFN- γ koncentracije standarda u IU/ml (x os), izostavivši nulti standard iz izračuna. Regresijskom analizom izračunajte najbolju prilagodbu za standardnu krivulju.
3. Upotrebljavajte standardnu krivulju za utvrđivanje IFN- γ koncentracije (IU/ml) za svaki testni uzorak plazme s pomoću vrijednosti OD-a svakog uzorka.
4. Za te izračune mogu se upotrijebiti softverski paketi koji su dostupni uz čitače mikrotitar pločica, kao i standardne proračunske tablice ili programi za statistiku (kao npr. Microsoft Excel). Preporučujemo primjenu tih paketa za izračunavanje regresijske analize, koeficijenta varijacije (Coefficient of Variation, % CV) standarda, kao i koeficijenta korelacije (r) za standardnu krivulju.

Vrijednosti IFN- γ (u IU/ml) za TB1, TB2 i Mitogen epruvete ispravljene su za pozadinu oduzimanjem vrijednosti IU/ml dobivene za odgovarajuću kontrolu Nil. Te se ispravljene vrijednosti upotrebljavaju za tumačenje rezultata testa.

Kontrola kvalitete testa

Točnost rezultata testa ovisi o formiranju točne standardne krivulje. Stoga se rezultati izvedeni iz standarda moraju preispitati prije tumačenja rezultata testnog uzorka.

Test ELISA valjan je ako su ispunjeni sljedeći kriteriji:

- Srednja vrijednost OD-a Standarda 1 mora biti $\geq 0,600$.
- % CV za vrijednosti replikata za Standard 1 i Standard 2 mora biti ≤ 15 %.

	<ul style="list-style-type: none"> • Replicirane vrijednosti OD-a Standarda 3 i Standarda 4 ne smiju odstupati od srednjih vrijednosti za više od 0,040 OD jedinica. • Koeficijent korelacije (r) dobiven iz srednjih vrijednosti apsorbancije standarda mora biti $\geq 0,98$. • Ako ovi kriteriji nisu ispunjeni, analiza nije valjana i mora se ponoviti. • Srednja vrijednost OD-a nultog standarda (Green Diluent) trebala bi biti $\leq 0,150$. Ako je srednja vrijednost OD-a $> 0,150$, preporučuje se kontrola postupka ispiranja pločica. <p>Softver za analizu QFT-Plus Analysis Software izračunava i izvješćuje o tim parametrima za kontrolu kvalitete.</p>
7.2. Identifikacija primijenjenih referentnih materijala i/ili referentnih postupaka mjerenja višeg stupnja koje je proizvođač upotrijebio za kalibraciju proizvoda	<p>U QFT-Plus ELISA testu upotrebljava se rekombinantni humani IFN-γ standard, koji je ispitan u odnosu na referentni pripravak IFN-γ (NIH ref.: Gxg01-902-535).</p>
8. Predloženi profil korisnika i njihova obuka	
8.1. Predloženi profil korisnika i njihova obuka	<p>Ovaj komplet namijenjen je za profesionalnu uporabu.</p> <p>Proizvod smije upotrebljavati samo osoblje koje je primilo posebne upute i obučeno je za tehnike dobre laboratorijske prakse te je upoznato s navedenom tehnologijom.</p> <p>Proizvod smije upotrebljavati samo osoblje koje je primilo posebne upute i obučeno je za tehnike dobre laboratorijske prakse te koje je obučeno za izvođenje ovog ispitivanja.</p>

Povijest revizija

Broj revizije SSP-a	Datum izdavanja	Opis promjene	Reviziju odobrilo prijavljeno tijelo
01	Veljača 2023.	Generiranje dokumenta	<input checked="" type="checkbox"/> Da Jezik potvrde: hrvatski <input type="checkbox"/> Ne (odnosi se samo na proizvode klase C (Direktiva o <i>in vitro</i> dijagnostičkim medicinskim proizvodima, članak 48. stavak 7.) za koje prijavljeno tijelo još uvijek nije potvrdilo SSP)
02	Veljača 2024.	Prijenos u novi predložak u skladu s dokumentom MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Da Jezik potvrde: hrvatski <input type="checkbox"/> Ne (odnosi se samo na proizvode klase C (Direktiva o <i>in vitro</i> dijagnostičkim medicinskim proizvodima, članak 48. stavak 7.) za koje prijavljeno tijelo još uvijek nije potvrdilo SSP)