



Février 2024

# Résumé de la sécurité et des performances de QuantiFERON® - TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)

Version 1

**IVD**

Utilisation prévue pour le diagnostic in vitro

À utiliser avec les QuantiFERON® -TB Gold Plus Blood Collection Tubes

**CE** 0197

**REF**

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Allemagne

R2 **MAT**

# Résumé de la sécurité et des performances

Le présent résumé de la sécurité et des performances (RSP) vise à fournir au public un résumé actualisé des principaux aspects de la sécurité et des performances du dispositif.

Le RSP n'est pas destiné à remplacer le mode d'emploi en tant que document principal pour garantir une utilisation sûre du dispositif, ni à fournir des suggestions diagnostiques ou thérapeutiques aux utilisateurs prévus.

Les informations suivantes sont destinées aux utilisateurs professionnels.

**Révision du document :** Rév. 02

**Date de publication :** Février 2024. Rév. 02

**Numéro de référence du fabricant pour le RSP :** s.o.

<b>1. Identification du dispositif et informations générales</b>	
<b>1.1 Appellation(s) commerciale(s) du dispositif</b>	<p>Quatrième génération de la technologie 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 de 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 de 10)</p>
<b>1.2 Nom et adresse du fabricant</b>	<p>QIAGEN GmbH  QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Allemagne</p>
<b>1.3 Numéro d'enregistrement unique (Single Registration Number, SRN) du fabricant</b>	<p>DE-MF-000004949</p>
<b>1.4 UDI-DI de base</b>	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)  4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
<b>1.5 Description / texte de la nomenclature européenne du dispositif médical (European Medical Device Nomenclature, EMDN)</b>	<p>Code EMDN (5e niveau) : W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>Code EMDN (5e niveau) : W05010101, VENOUS OR ARTERIOUS BLOOD COLLECTION DEVICES (QFT Tubes)</p>

<b>1.6 Classe de risque du dispositif</b>	Classe C
<b>1.7 Indication précisant s'il s'agit d'un dispositif pour test à proximité du patient et/ou d'un diagnostic compagnon</b>	QuantIFERON®.TB Gold Plus n'est pas un dispositif pour test à proximité du patient ni pour test de diagnostic compagnon.
<b>1.8 Année où le premier certificat a été délivré en vertu du règlement (UE) 2017/746 couvrant le dispositif</b>	QuantIFERON-TB Gold Plus a été certifié en vertu du règlement (UE) 2017/746 en 2023.
<b>1.9 Représentant autorisé, le cas échéant ; nom et SRN</b>	Non applicable
<b>1.10 Organisme notifié et le numéro d'identification unique (Single Identification Number, SIN)</b>	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Allemagne TÜV : 0197
<b>2. Utilisation prévue du dispositif</b>	
<b>2.1 Objectif visé</b>	Le dosage QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) est un dosage diagnostique <i>in vitro</i> utilisant un mélange de peptides qui imitent les protéines ESAT-6 et CFP-10 afin de stimuler les cellules dans le sang total hépariné. Il fait appel à un dosage par méthode immunoenzymatique ELISA pour détecter l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), afin d'identifier <i>in vitro</i> les réponses aux antigènes peptidiques associés à l'infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .

	<p>QFT-Plus est un test indirect de dépistage de l'infection par <i>M. tuberculosis</i> (y compris de la maladie), conçu pour être utilisé en lien avec l'évaluation des risques, les examens radiologiques ainsi que les autres évaluations médicales et diagnostiques.</p>
<p><b>2.2 Indication(s) et population(s) cible(s)</b></p>	<p>Le dépistage de l'ITL est souhaitable dans la mesure du possible pour identifier les personnes présentant un risque élevé de développer une tuberculose active afin d'envisager un traitement préventif de la tuberculose. Sur la base des recommandations de l'OMS (<a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf</a>), le dépistage de l'ITL est requis pour les groupes à risque élevé, notamment les cas contacts familiaux âgés de plus de 5 ans, les patients atteints de silicose, ceux qui sont sous hémodialyse, sous traitement anti-TNF, en préparation d'une transplantation, ainsi que d'autres groupes à risque, conformément aux directives nationales.</p>
<p><b>2.3 Limites et/ou contre-indications</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats du test QFT-Plus doivent être utilisés en combinaison avec les antécédents épidémiologiques, le statut médical actuel et d'autres évaluations diagnostiques de chaque individu.</li> <li>• Les individus dont les valeurs Nil sont supérieures à 8 UI/ml sont considérés comme ayant des résultats « indéterminés », car une réponse 25 % plus élevée aux antigènes TB peut se situer hors de la plage de mesure du dosage.</li> <li>• La valeur prédictive d'un résultat QFT-Plus positif dans le diagnostic d'une infection à <i>M. tuberculosis</i> dépend de la probabilité de l'infection, laquelle est évaluée d'après les antécédents, les résultats épidémiologiques, diagnostiques et autres.</li> <li>• Un diagnostic d'ITL exige qu'une tuberculose active soit exclue par une évaluation médicale, y compris une évaluation des tests médicaux et diagnostiques actuels de la maladie, le cas échéant.</li> <li>• Un résultat négatif doit être pris en compte avec les données médicales et les antécédents de l'individu concernant la probabilité d'une infection à <i>M. tuberculosis</i> et le risque potentiel de progression vers la tuberculose, en particulier pour les individus dont la fonction immunitaire est altérée.</li> <li>• Des résultats non fiables ou indéterminés peuvent survenir en raison de déviations par rapport à la procédure décrite dans la notice</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Transport/manipulation incorrect(e) des échantillons de sang.</li> <li>o Taux élevés d'IFN-<math>\gamma</math> circulant ou présence d'anticorps hétérophiles.</li> <li>o Délai trop important entre le prélèvement sanguin et l'incubation.</li> </ul>
<b>3. Description du dispositif</b>	
<b>3.1 Description du dispositif, y compris les conditions d'utilisation du dispositif</b>	<p>Le dosage QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) est un dosage diagnostique in vitro utilisant un mélange de peptides qui imitent les protéines ESAT-6 et CFP-10 afin de stimuler les cellules dans le sang total hépariné. Il fait appel à un dosage par méthode immuno-enzymatique ELISA pour détecter l'interféron <math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>), afin d'identifier in vitro les réponses aux antigènes peptidiques associés à l'infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>QFT-Plus est un test indirect de dépistage de l'infection par <i>M. tuberculosis</i> (y compris de la maladie), conçu pour être utilisé en lien avec l'évaluation des risques, les examens radiologiques ainsi que les autres évaluations médicales et diagnostiques.</p> <p>Ce kit est réservé à un usage professionnel. Le dosage QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) doit être utilisé par un personnel qualifié dans un environnement de laboratoire professionnel ou par un préleveur qualifié.</p> <p>Le test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) est la quatrième génération de la technologie de test QuantiFERON-TB évaluant la réponse à médiation cellulaire via une mesure quantitative de l'IFN-<math>\gamma</math> dans un échantillon de sang total. QFT-Plus est un test qualitatif qui mesure les réponses immunes à médiation cellulaire (IMC) aux antigènes peptidiques qui imitent les protéines mycobactériennes. Ces protéines, ESAT-6 et CFP-10, sont absentes de toutes les souches du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> et <i>M. marinum</i>. Les individus infectés par des organismes du complexe <i>M. tuberculosis</i> ont généralement dans leur sang des lymphocytes qui reconnaissent ces antigènes et d'autres antigènes mycobactériens. Ce processus de reconnaissance implique la génération et la sécrétion de cytokine IFN-<math>\gamma</math>. La détection et la quantification subséquente de l'IFN-<math>\gamma</math> sont à la base de ce test.</p>

	<p>Les QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes sont conçus pour la collecte, le stockage, l'incubation, la stimulation et le transport de sang humain.</p> <p>QFT-Plus est un dosage qualitatif utilisant des tubes de prélèvement sanguin spécifiques, contenant des antigènes peptidiques qui simulent les protéines M. tuberculosis, qui sont utilisés pour prélever le sang total. L'incubation du sang est réalisée dans les tubes pendant 16 à 24 heures avant la collecte du plasma et la recherche d'IFN-γ produit en réponse aux antigènes peptidiques.</p> <p>Le sang total est prélevé dans chacun des QFT-Plus Blood Collection Tubes, qui incluent un tube Nil, un tube TB1, un tube TB2 et un tube Mitogen. Le sang peut également être collecté dans un seul tube de prélèvement sanguin générique contenant de l'héparine de lithium ou de l'héparine sodique comme anticoagulant avant d'être transféré dans les QFT-Plus Blood Collection Tubes.</p> <p>Le logiciel est facultatif pour une utilisation avec le dispositif. Le logiciel effectue une évaluation de contrôle qualité du dosage, génère une courbe d'étalonnage et fournit un résultat de test pour chaque sujet. Le logiciel indique toutes les concentrations supérieures à 10 UI/ml comme « &gt;10 », autrement dit ces valeurs se trouvent au-delà de la plage linéaire validée d'ELISA.</p>
<p><b>3.2 Si le dispositif est un kit, description des composants (y compris le statut réglementaire des composants, par exemple, DIV, dispositifs médicaux et tout UDI-DI de base)</b></p>	<p>QFT-Plus ELISA est vendu en kit de 2 plaques avec composants et en pack de laboratoire de référence qui contient 20 plaques et composants.</p> <p>Les BCT QFT-Plus sont vendus en packs de 200 tubes (50 tubes Nil, 50 tubes TB1, 50 tubes TB2 et 50 tubes Mitogen), en packs de 100 tubes (25 tubes de chaque type) ou en packs pour patient unique (10 packs individuels contenant chacun 1 tube Nil, 1 tube TB1, 1 tube TB2 et 1 tube Mitogen). Des BCT QFT-Plus pour haute altitude sont également disponibles dans les configurations indiquées ci-dessus.</p>

	<p>Description des composants du dispositif.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barrettes de microplaques (12 x 8 puits)</li> <li>• Étalon d'IFN-<math>\gamma</math>, lyophilisé</li> <li>• Diluant vert</li> <li>• Conjugué concentré 100x, lyophilisé</li> <li>• Tampon de lavage, concentré 20x</li> <li>• Solution de substrat enzymatique</li> <li>• Solution de blocage enzymatique</li> </ul>
<p><b>3.3 Référence à ou aux générations précédentes ou aux variants du dispositif (le cas échéant) et description des différences</b></p>	<p>QuantIFERON® TB Gold In Tube (QFT) est le dosage de troisième génération. Il s'agit d'un dosage à trois tubes contenant des peptides conçus pour stimuler uniquement les lymphocytes T CD4 spécifiques à MTB.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil – contrôle négatif</li> <li>2. Antigène TB – détecte principalement les réponses des lymphocytes T CD4 spécifiques à MTB</li> <li>3. Mitogen – contrôle positif</li> </ol> <p>Le dosage QFT Plus utilise une combinaison exclusive de peptides conçus en fonction des contre-indications et de l'activité. QFT Plus est un dosage à quatre tubes qui comprend deux tubes TB pour la détection de la réponse à médiation cellulaire spécifique à MTB :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil – contrôle négatif</li> <li>2. TB1 – détecte principalement la réponse des lymphocytes T CD4 spécifiques à MTB</li> <li>3. TB2 – optimisé pour la détection des réponses des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques à MTB</li> <li>4. Mitogen – contrôle positif</li> </ol>
<p><b>3.4 Description des accessoires conçus pour être utilisés en combinaison avec le dispositif</b></p>	<p>Non applicable – QFT-Plus est un dosage autonome.</p>
<p><b>3.5 Description des autres dispositifs et produits conçus pour être utilisés en combinaison avec le dispositif</b></p>	<p>Non applicable – QFT-Plus est un dosage autonome.</p>

#### 4. Référence à toute norme harmonisée et SC appliquée

##### 4 Normes harmonisées et spécifications communes (SC) appliquées

Les normes harmonisées pertinentes ont été suivies pour soutenir l'évaluation des performances dans le cadre du QFT-Plus.

Normes harmonisées (EN) :

- EN ISO 13612:2002+AC:2002 Évaluation des performances des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
- ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 Dispositifs médicaux – Systèmes de gestion de la qualité – Exigences réglementaires
- EN ISO 17511:2021 Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Exigences pour l'établissement d'une traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux calibrateurs, aux matériaux de contrôle de la justesse et aux échantillons humains
- EN ISO 18153:2003 Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Mesurage des grandeurs dans les échantillons d'origine biologique – Traçabilité métrologique des valeurs de concentration catalytique des enzymes attribuées aux calibrateurs et aux matériaux de contrôle
- EN ISO 23640:2015 Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Évaluation de la stabilité des réactifs de diagnostic in vitro
- EN ISO/DIS 20916 Dispositifs médicaux DIV – Études des performances cliniques utilisant des échantillons prélevés sur des sujets humains – Bonnes pratiques d'étude

Normes (CLSI) :

- CLSI EP5-A3 Évaluation des performances de précision des méthodes de mesure quantitative
- CLSI EP06-A Évaluation de la linéarité des procédures de mesure quantitative
- CLSI EP07-A2 Tests d'interférence en chimie clinique
- CLSI EP12-A2 Protocole utilisateur pour l'évaluation des performances des tests qualitatifs
- CLSI EP17-A2 Évaluation de la capacité de détection des procédures de mesure des laboratoires cliniques

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLSI EP24-A2 Évaluation de l'exactitude diagnostique des tests de laboratoire à l'aide des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)</li> <li>• CLSI EP-25-A Évaluation de la stabilité des réactifs de diagnostic in vitro</li> </ul>
<b>5. Risques et avertissements</b>	
<b>5.1 Risques résiduels et effets indésirables</b>	<p>Les risques ont été atténués dans la mesure du possible et jugés acceptables. Le mode d'emploi (« Avertissements et précautions » et « Limite ») fournit des avertissements concernant les risques résiduels et les précautions à prendre pour maîtriser ces risques. Les risques résiduels actuels sont acceptables.</p> <p>Les informations et les instructions fournies par le fabricant sont faciles à comprendre et à appliquer par l'utilisateur prévu, afin d'interpréter correctement le résultat fourni par le dispositif et d'éviter les informations erronées.</p> <p>Les résultats du test QFT-Plus doivent être utilisés conjointement avec une évaluation des risques, une radiographie et d'autres évaluations médicales et diagnostiques.</p> <p>Les individus dont les valeurs Nil sont supérieures à 8 UI/ml sont considérés comme ayant des résultats « indéterminés », car une réponse 25 % plus élevée aux antigènes du CMV peut se situer hors de la plage de mesure du dosage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un résultat négatif au test QFT-Plus n'exclut pas la possibilité d'une infection par <i>M. tuberculosis</i> ou d'une tuberculose active : les résultats faux négatifs peuvent être dus au stade de l'infection (p.ex. échantillon obtenu avant le développement de la réponse cellulaire), à des troubles comorbides qui affectent la fonction immunitaire, à une mauvaise manipulation des tubes de prélèvement sanguin après la ponction veineuse, à une mauvaise réalisation du dosage ou à d'autres variables immunologiques.</li> </ul> <p>Des résultats non fiables ou indéterminés peuvent survenir en raison des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déviations par rapport à la procédure décrite dans la notice</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Un transport/une manipulation incorrect(e) de l'échantillon de sang</li> <li>● Des taux élevés d'IFN-<math>\gamma</math> circulant ou la présence d'anticorps hétérophiles</li> <li>● Un délai trop important entre le prélèvement sanguin et l'incubation.</li> </ul>
<p><b>5.2</b> <b>Avertissements et précautions</b></p>	<p>Ne pas utiliser le kit si un flacon de réactif présente des signes d'endommagement ou de fuite avant son utilisation.</p> <p><b>Important:</b> Examiner les flacons avant de les utiliser. Ne pas utiliser les flacons de conjugué ou d'étalon d'IFN-<math>\gamma</math> s'ils semblent endommagés ou si l'étanchéité du joint en caoutchouc a été altérée. Ne pas manipuler de flacons cassés. Prendre les précautions nécessaires pour les éliminer en toute sécurité. Recommandation : Utiliser une pince à dessertir pour ouvrir les flacons de conjugué ou d'étalon d'IFN-<math>\gamma</math> afin de réduire les risques de blessures avec la capsule en métal.</p> <p>Si l'on estime que le ou les QFT-Plus Blood Collection Tubes ont été endommagés ou que la stérilisation a été compromise, contacter les services techniques QIAGEN.</p> <p>Le thiomersal est utilisé comme conservateur dans certains réactifs QFT-Plus. Il peut être toxique après ingestion, inhalation ou contact cutané. Lors de la manipulation de produits chimiques, toujours porter une blouse de laboratoire, des gants jetables et des lunettes de protection adéquats. Pour plus d'informations, consulter les fiches de données de sécurité (FDS) correspondantes, disponibles en ligne au format PDF pratique et compact, à consulter et à imprimer sur le site <a href="http://www.qiagen.com/safety">www.qiagen.com/safety</a>.</p>

	<p>QuantiFERON Enzyme Stopping Solution : Contient de l'acide sulfurique. Avertissement ! Peut être corrosif pour les métaux. Provoque une irritation cutanée. Provoque une grave irritation oculaire. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.</p> <p>QuantiFERON Enzyme Substate Solution : Avertissement ! Provoque une légère irritation cutanée. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.</p> <p>QuantiFERON Green Diluent :</p> <p>Contient de la tartrazine. Avertissement ! Peut provoquer une allergie cutanée. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étalon du kit reconstitué peut être conservé jusqu'à 3 mois s'il est stocké entre 2 °C et 8 °C. Noter la date à laquelle l'étalon du kit a été reconstitué.</li> <li>• Le conjugué concentré 100X reconstitué doit être conservé entre 2 et 8 °C et utilisé dans les 3 mois. Noter la date à laquelle le conjugué a été reconstitué.</li> <li>• Le conjugué prêt à l'emploi doit être utilisé dans les 6 heures suivant sa préparation.</li> <li>• Le tampon de lavage prêt à l'emploi peut être conservé à température ambiante jusqu'à 2 semaines.</li> </ul>
<p><b>5.3 Autres aspects pertinents de la sécurité, y compris un</b></p>	<p>Il n'y a eu aucune action corrective de sécurité sur le terrain pour QFT TB Plus. Aucun nouveau danger n'a été identifié pour ce produit.</p>

<p>résumé de toute action corrective de sécurité sur le terrain (Field Safety Corrective Action, FSCA, y compris FSN), le cas échéant</p>	
<p><b>6. Résumé de l'évaluation des performances et suivi des performances post-commercialisation (Post-Market Performance Follow-up, PMPF)</b></p>	
<p><b>6.1 Résumé de la validité scientifique du dispositif</b></p>	<p>Le dosage QFT-Plus, y compris les générations précédentes, mesure la production d'IFN-<math>\gamma</math> par les lymphocytes T spécifiques à MTB afin d'identifier les réponses in vitro aux antigènes associés à l'infection par MTB. Voici un résumé des fondements scientifiques pour QFT-Plus, reliant la production de l'analyte IFN-<math>\gamma</math> par les lymphocytes T lors de l'exposition aux antigènes MTB à la détection de l'état clinique, l'infection par MTB (ITB).</p> <p>Les recommandations nationales et internationales actuelles reconnaissent l'importance cruciale du dépistage de l'ITB comme facteur clé de la réduction et de l'élimination de l'incidence de la tuberculose. L'ITB étant un état non infectieux, elle ne peut être détectée qu'à l'aide de méthodes immunologiques indirectes. Les deux principales méthodes de diagnostic de l'ITL sont les tests cutanés à la tuberculine (TCT) et les dosages de libération d'interféron-gamma (IGRA) [Rapport mondial de l'OMS sur la tuberculose 2023 <a href="https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851">https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851</a>].</p> <p>QFT-Plus est l'IGRA le plus reconnu au monde pour le diagnostic de l'ITB. De nombreuses publications démontrent ses performances excellentes dans les groupes à risque élevé et, en octobre 2023, plus de 100 millions de tests avaient été utilisés dans le monde. Plus précisément, QFT-Plus a démontré d'excellentes performances (sensibilité et spécificité élevées) pour les principaux groupes à risque élevé, notamment les enfants, les personnes vivant avec le VIH, celles qui suivent un traitement immunosuppresseur, les migrants, les cas contacts de TB active, etc. [1, 2, 3, 4]. Les excellentes performances du QFT-Plus dans divers groupes à risque élevé, notamment les</p>

enfants, ont été confirmées par des études originales ainsi que par des revues systématiques et narratives [5].

QFT-Plus a été recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] et les Centres de contrôle et de prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ainsi que le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) [9]. Les recommandations des organismes internationaux s'appuient sur de nombreuses publications, notamment des articles originaux et des revues systématiques, qui démontrent les performances excellentes du QFT-Plus dans diverses populations, y compris les groupes à risque définis par l'OMS pour l'infection tuberculeuse et la réactivation de la tuberculose.

Les études publiées montrent que le dosage QFT-Plus présente une sensibilité plus élevée chez les cas contacts familiaux et chez les personnes immunodéprimées (VIH, polyarthrite rhumatoïde, personnes âgées et personnes ayant un faible taux de lymphocytes T CD4) et une spécificité non inférieure à celle de QFT-GIT (génération précédente) [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

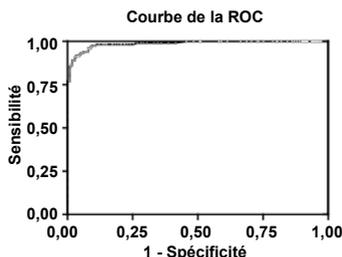
	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-<math>\gamma</math> release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. <i>J Infect Chemother</i>. 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018</li> <li>5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-<math>\gamma</math> Release Assays in Children &lt;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</li> <li>6. WHO, M1. 2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'.</li> <li>7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'.</li> <li>8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'.</li> <li>9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (September 2018)</li> <li>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.</li> <li>11. Sotgiu, G., L. Sadleri, 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.</li> </ol>
<b>6.2 Résumé des données de performance du dispositif équivalent, le cas échéant</b>	Non applicable

**6.3 Résumé des données de performance provenant d'études menées sur le dispositif avant l'attribution du marquage CE**

Un résumé des études sur les performances cliniques et analytiques est présenté ci-dessous :

**Valeur seuil du dosage**

Le seuil du dosage QFT-Plus a été déterminé à partir de données de 216 sujets sans facteur de risque identifié d'exposition à la TB, qui avaient été vaccinés par le BCG et s'avèrent exempts d'infection, et 118 sujets avec infection par *M. tuberculosis* confirmée par culture. Les données de sensibilité et spécificité ont été combinées et analysées par analyse de la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur (Receiver Operator Characteristic, ROC). Les données de sensibilité et spécificité analysées par analyse de la courbe ROC ont démontré que la valeur seuil ELISA optimale était de 0,35 UI/ml (voir la Figure 1, Tableau 1).



**Figure 1. Courbe de la ROC pour les réponses d'ESAT-6 et CFP-10**

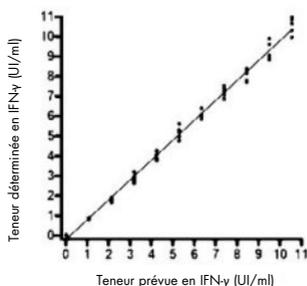
**Tableau 1. Valeurs de sensibilité et de spécificité pour le test ELISA à différents seuils**

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

Seuil UI/ml IFN-γ	Sensibilité (%)	IC à 95 %	Spécificité (%)	IC à 95 %	Sensibilité + spécificité
0,47	85,59	77,94 % à 91,38 %	99,08	96,71 % à 99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97 % à 90,70 %	99,08	96,71 % à 99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00 % à 90,02 %	99,08	96,71 % à 99,89 %	182,98

### Linéarité

La linéarité du QFT-Plus ELISA a été démontrée en plaçant 5 réplicats de 11 pools de plasma de concentrations en IFN-γ connues de manière aléatoire sur la microplaque ELISA. La droite de régression linéaire présente une pente de  $1,002 \pm 0,011$  et un coefficient de corrélation de 0,99 (Figure 2).



**Figure 2. Illustration de l'analyse de régression pour l'étude de linéarité – Moyenne de pool élevée =  $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{prévu}$ .**

### Reproductibilité

Une étude multicentrique de reproductibilité a été menée pour évaluer les performances du QFT-Plus sur plusieurs sites avec plusieurs opérateurs. Il s'agissait d'une étude prospective menée sur trois sites de tests externes et un site de prélèvement. Au total, 32 sujets positifs et 34 sujets négatifs (déterminés par le test QFT) ont été intégrés à l'étude. Les sujets de l'étude étaient des professionnels de santé aux États-Unis. Les sujets de l'étude représentaient des groupes présentant

un risque modéré d'exposition à la TB en raison de leur activité professionnelle ou en tant que professionnels de santé nés à l'étranger et provenant d'un endroit où le taux de TB était supérieur à 50/100 000. Trois tubes de prélèvement sanguin avec héparine de lithium ont été prélevés sur chaque sujet de l'étude sur le site de prélèvement. Les tubes de prélèvement sanguin avec héparine de lithium ont ensuite été transférés vers chacun des trois sites de test où ils ont été aliquotés dans deux jeux de QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen et Nil), puis testés conformément à la procédure de dosage QFT-Plus. Sur chaque site, au moins deux opérateurs ont réalisé indépendamment les deux tests par sujet de l'étude. Chaque opérateur était aveugle aux résultats obtenus par l'autre opérateur et aveugle au résultat du test QFT du sujet de l'étude. Sur l'ensemble des trois sites de test, six résultats ont été générés pour chacun des 66 sujets d'étude, pour un total de 396 points de données. Une synthèse des résultats de reproductibilité est présentée dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Synthèse des résultats de l'étude de reproductibilité – % de concordance sur site des résultats qualitatifs entre opérateurs ; N = 66 échantillons de patients**

Site 1 – 2 opérateurs	Site 2 – 2 opérateurs	Site 3 – 3 opérateurs
64/66 = 96,97 %	64/66 = 96,97 %	59/66 = 89,39 %
Concordance des résultats qualitatifs du jeu de tubes 1 et du jeu de tubes 2	Concordance des résultats qualitatifs du jeu de tubes 1 et du jeu de tubes 2	Concordance des résultats qualitatifs du jeu de tubes 1 et du jeu de tubes 2

Le pourcentage de concordance qualitative sur l'ensemble des sites d'étude est de 94,7 % (375/396). Dans ce calcul, le nombre total de résultats de test concordants (375) inclut les cas où il y a concordance des 6 résultats, concordance de 5 résultats sur 6, concordance de 4 résultats sur 6 et concordance de 3 résultats sur 6 combinés.

#### Répétabilité inter-lot

Une étude a été menée pour déterminer la variabilité inter-lots des QFT-Plus Blood Collection Tubes par rapport aux tubes QFT. Au total, 30 sujets (15 positifs à la TB et 15 négatifs à la TB confirmés déterminés par le test QFT) ont été testés. Trois lots distincts de chacun

des QFT-Plus TB1, TB2 et QFT TB Blood Collection Tubes ont été intégrés à cette étude. Trois réplicats par donneur par lot de tubes de prélèvement sanguin ont été testés. Les tubes Nil et Mitogen ont été testés avec un réplicat chacun. Le sang de chaque sujet était prélevé dans des tubes de prélèvement sanguin avec héparine de lithium puis 1 ml de sang était transféré dans chacun des QFT-Plus et QFT Blood Collection Tubes et testé suivant la procédure de dosage. Pour chaque groupe d'échantillons positif et négatif, la variance totale des résultats du tube QFT-Plus ne doit pas avoir été notablement supérieure à la variance totale des résultats du tube QFT. Celle-ci a été déterminée à partir de la valeur p donnée par le test d'homogénéité de la variance (HOV) de Levene. Si la valeur p n'était pas significative ( $p > 0,05$ ) et/ou que la variation des tubes TB QFT-Plus était inférieure à celle du tube TB QFT, il y avait une variance entre les QFT-Plus Tubes et QFT TB.

**Tableau 3. Comparaison des variances entre les QFT-Plus et les QFT TB Blood Collection Tubes avec le test HOV de Levene**

Type d'échantillon	Différence	Effet	Dépendant	Valeur p	Significatif
Positif	TB2 et QFT	Sub_Type	Résiduel	0,0378	Oui
Positif	TB2 et QFT	Sub_Type	Résiduel	0,0540	Non
Négatif	TB2 et QFT	Sub_Type	Résiduel	0,1025	Non
Négatif	TB2 et QFT	Sub_Type	Résiduel	0,6344	Non

La variation entre les QFT-Plus et QFT TB Blood Collection Tubes n'était pas significative, à l'exception du tube QFT-Plus TB2 lorsqu'il était testé sur des sujets positifs. Lorsque l'estimation de l'écart-type a été analysée, la variation observée dans le tube QFT-Plus TB2 était plus faible (0,06089) que le tube QFT TB (0,07641) comme indiqué dans le Tableau 4. Par conséquent, la variance des QFT-Plus TB1 et TB2 Blood Collection Tubes n'était pas supérieure à celle du QFT TB Blood Collection Tube.

**Tableau 4. Écart-type pour l'intervalle de confiance résiduel et de 95 % pour les sujets positifs**

Type d'échantillon	Sous-type	Estimation de l'écart-type	LCL à 95 %	UCL à 95 %
Positif	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positif	TBI	0,06275	0,05605	0,07127
Positif	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

#### Répétabilité intra-lot

Une étude a été menée pour évaluer la reproductibilité intra-lot des QFT-Plus Blood Collection Tubes en comparant la concentration d'IFN- $\gamma$  à partir de réplicats des QFT-Plus TB Blood Collection Tubes de sang. Six aliquotes d'un échantillon sanguin issu des mêmes sujets avec infection TB confirmée ont été analysées dans 6 tubes de prélèvement sanguin répétés d'un lot de chacun des deux tubes QFT-Plus (TB1 et TB2). Le test a été effectué sur 13 sujets. Le % CV a été calculé pour chaque donneur et pour tous les donneurs afin de générer un % CV moyen, comme indiqué dans le Tableau 5.

**Tableau 5. % CV pour la moyenne, l'écart-type, le minimum, la médiane et le maximum dans chaque QFT-Plus TB Blood Collection Tube chez les sujets positifs à la TB.**

QFT-Plus Tube	Taille de l'échantillon	Moyenne (% CV)	Écart-type	Minimum	Médiane	Maximale
TBI	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Les résultats ont montré que le % CV moyen pour TB1 et TB2 était d'environ 13 %, ce qui aux critères d'acceptation de < 30 % et démontre la répétabilité intra-lot.

#### Limite du blanc (Limit of Blank, LoB)

La limite du blanc (Limit of Blank, LoB) a été évaluée pour le dosage QFT-Plus. Deux réplicats de chacun des 14 échantillons de plasma humain sain (les blancs) ont été testés avec 2 lots de QFTPlus ELISA par 3 opérateurs sur 3 jours de test, un opérateur par jour de test, soit un total de 84 réplicats de chaque lot de kits ELISA. Les valeurs de LoB (UI/ml) pour les 2 lots de kits ELISA ont été calculées séparément comme indiqué dans le Tableau 6.

**Tableau 6. Valeurs de LoB (UI/ml) pour les 2 lots de QFT-Plus ELISA Kit**

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

La valeur de LoB la plus importante, 0,040 UI/ml, sur les deux lots de kits QFT-Plus ELISA kit, a été présentée comme la valeur de LoB finale.

#### Limite de détection (Limit of Detection, LoD)

La limite de détection (Limit of Detection, LoD) a été évaluée pour le dosage QFT-Plus. Un pool de plasma humain négatif à la TB a été généré en regroupant 14 échantillons de plasma individuels. Chacun des 3 opérateurs a préparé une réserve d'étalon d'IFN- $\gamma$  de référence à 1,0 UI/ml diluée dans un tampon. Une série de dilution de 8 concentrations a été effectuée. L'étude a été menée sur 3 jours, par 3 opérateurs différents avec 2 lots de QFT-Plus ELISA kit. Pour chaque jour de test, 5 réplicats de chaque concentration dans chaque série de dilution ont été testés, soit un total de 45 réplicats pour chaque dilution de concentration d'IFN- $\gamma$  pour chaque lot de QFT-Plus ELISA Kit. La valeur de LoD pour chaque lot de QFT-Plus ELISA kit testé a été calculée séparément comme indiqué dans le Tableau 7.

**Tableau 7. Valeurs estimées de la LoD (UI/ml) pour les 2 lots de QFT-Plus ELISA Kit**

QFT-Plus ELISA Kit	Probabilité	Concentration estimée (UI/ml)	Limite de confiance inférieure à 95 % pour estimation	Limite de confiance supérieure à 95 % pour estimation
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit 2	0,95	0,065	0,060	0,073

#### Substances interférentes

Une étude a été menée pour déterminer les effets de substances potentiellement interférentes sur les performances de la détection QFT-Plus ELISA de l'IFN- $\gamma$ . Les substances interférentes concernées par ce test sont les suivantes : triglycérides (totales), hémoglobine,

protéine (sérum total), bilirubine (conjuguée), bilirubine (non conjuguée), sulfate d'abacavir, cyclosporine et prednisolone. Cinq pools de plasma avec des concentrations connues en IFN- $\gamma$  ont été préparés en utilisant différentes concentrations interférentes. Le taux d'IFN- $\gamma$  du pool de base a été précédemment préparé en présence d'une quantité prédéterminée d'IFN- $\gamma$  (environ 0,21, 0,45 et 1,4 UI/ml). Ce pool a ensuite été utilisé pour préparer les pools interférents. Les concentrations interférentes testées étaient de 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl et 20 mg/dl. Les concentrations interférentes cibles étaient basées sur les intervalles de référence, les valeurs pathologiques, les plages thérapeutiques et les plages toxiques, ou sur les recommandations du fournisseur ou les taux cliniques généraux. Six réplicats ont été testés pour chaque taux de concentration d'échantillon interférent. Pour chaque concentration d'échantillon, un test t de deux échantillons a été réalisé pour comparer la différence de log<sub>10</sub> moyen (UI/ml) du taux interférent primaire par rapport au contrôle (c.-à-d. un taux non interférent) comme indiqué dans le Tableau 8 et le Tableau 9. La différence estimée dans la réponse moyenne, ainsi que les limites de confiance bilatérales à 95 % et la valeur p correspondantes, sont également rapportées.

**Tableau 8. Log<sub>10</sub> UI/ml : tableau de synthèse du test t pour les différences de moyennes entre le contrôle et le taux interférent primaire pour chaque taux interférent et concentration d'IFN-γ.**

Interférent	Taux interférent	Concentration d'échantillon (UI/ml)	Variances	Différence moyenne	IC à 95 % inférieur	IC à 95 % supérieur	Valeur p	Réussi
Triglycérides	Élevé	1,4	Égales	0,019	-0,040	0,077	0,491	Oui
		0,45	Égales	0,004	-0,022	0,030	0,732	Oui
		0,21	Égales	0,006	-0,035	0,047	0,759	Oui
Hémoglobine	Élevé	1,4	Égales	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Oui
		0,45	Égales	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Oui
		0,21	Égales	0,000	-0,034	0,035	0,980	Oui
Protéine	Élevé	1,4	Égales	0,004	-0,034	0,042	0,836	Oui
		0,45	Égales	0,001	-0,38	0,040	0,962	Oui
		0,21	Égales	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Oui
Bilirubine conjuguée	Élevé	1,4	Égales	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Oui
		0,45	Égales	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Oui
		0,21	Égales	-0,014	0,074	0,046	0,625	Oui
Bilirubine non conjuguée	Élevé	1,4	Égales	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Oui
		0,45	Égales	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Oui
		0,21	Égales	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Oui
Abacavir	Élevé	1,4	Égales	0,008	-0,025	0,041	0,601	Oui
		0,45	Égales	0,012	-0,019	0,044	0,412	Oui
		0,21	Égales	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Oui
Cyclosporine	Élevé	1,4	Égales	0,014	-0,020	0,047	0,383	Oui
		0,45	Égales	0,005	-0,035	0,045	0,773	Oui
		0,21	Égales	0,024	-0,008	0,056	0,131	Oui
Prednisolone	Élevé	1,4	Égales	0,017	-0,017	0,050	0,293	Oui
		0,45	Égales	0,000	-0,036	0,036	0,979	Oui
		0,21	Égales	0,015	-0,035	0,065	0,524	Oui

**Tableau 9. Log10 UI/ml : tableau de synthèse du test t pour les différences de moyennes entre le contrôle et le taux interférent élevé pour chaque taux interférent et concentration d'IFN- $\gamma$**

Interférent	Taux interférent	Concentration d'échantillon (UI/ml)	Variances	Différence moyenne	IC à 95 % inférieur	IC à 95 % supérieur	Valeur p	Réussi
Triglycérides	Élevé	1,4	Égales	0,053	-0,004	0,110	0,063	Oui
		0,45	Égales	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Oui
		0,21	Égales	0,034	-0,002	0,071	0,061	Oui
Hémoglobine	Élevé	1,4	Égales	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Oui
		0,45	Égales	0,016	-0,007	0,040	0,152	Oui
		0,21	Égales	0,014	-0,030	0,059	0,489	Oui
Protéine	Élevé	1,4	Égales	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Oui
		0,45	Égales	0,000	-0,046	0,046	0,992	Oui
		0,21	Égales	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Oui
Bilirubine conjuguée	Élevé	1,4	Égales	0,001	-0,046	0,048	0,961	Oui
		0,45	Égales	0,012	-0,043	0,067	0,639	Oui
		0,21	Égales	0,015	-0,044	0,074	0,586	Oui
Bilirubine non conjuguée	Élevé	1,4	Égales	0,015	-0,011	0,042	0,231	Oui
		0,45	Égales	0,015	-0,023	0,052	0,411	Oui
		0,21	Égales	0,012	-0,033	0,057	0,566	Oui
Abacavir	Élevé	1,4	Égales	0,013	-0,015	0,040	0,322	Oui
		0,45	Égales	0,015	-0,014	0,044	0,283	Oui
		0,21	Égales	0,008	-0,034	0,050	0,677	Oui
Cyclosporine	Élevé	1,4	Égales	0,002	-0,019	0,024	0,816	Oui
		0,45	Égales	0,007	-0,030	0,043	0,682	Oui
		0,21	Égales	0,015	-0,007	0,038	0,155	Oui
Prednisolone	Élevé	1,4	Égales	0,007	-0,016	0,030	0,518	Oui
		0,45	Égales	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Oui
		0,21	Égales	0,021	-0,025	0,068	0,334	Oui

Les résultats n'ont révélé aucune différence significative entre le taux d'interférence primaire et le contrôle (taux non interférent) ni pour le taux interférent élevé, excepté pour le taux de concentration des triglycérides de 0,45 UI/ml. La différence moyenne a été déterminée dans la plage d'écart-type de +/- 2. Cela prouve que la différence reste dans la variabilité prévue du dosage et que les triglycérides n'ont pas eu d'effet interférent sur le QFT-Plus ELISA.

## Performances cliniques

### Spécificité clinique

Une étude multicentrique évaluant la spécificité clinique du QFT-Plus a été réalisée chez 733 sujets d'étude considérés comme présentant un faible risque d'infection à *M. tuberculosis* ou aucun facteur de risque d'exposition à une infection ou à une maladie. Les facteurs de risque pour l'exposition à la tuberculose ont été déterminés à l'aide d'une enquête standardisée au moment du test. L'étude a été menée sur 4 sites indépendants, dont 1 aux États-Unis, 2 au Japon et 1 en Australie. QFT-Plus a été comparé à QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Une synthèse des données de performances de spécificité clinique, classées par site et région de l'étude, est présentée dans la Figure 3.

Les résultats de performances sont basés sur le nombre total de tests valides. Aucun résultat indéterminé n'a été obtenu.

Site	N	Positif		Négatif		Indéterminé		Spécificité (IC à 95 %)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
États-Unis									
(n° 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)
Japon									
(n° 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)
(n° 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)
Total Japon	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85–99,52)	97,83 % (315/322) (95,6–98,9)
Australie									
(n° 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)

**Figure 3. Spécificité de QFT-Plus**

La spécificité de QFT-Plus était de 98,11 % aux États-Unis, 97,83 % au Japon et 95,48 % en Australie. La spécificité globale du QFT-Plus était de 97,27 % (713/733). La spécificité de QFT était de 99,06 % aux États-Unis, 98,76 % au Japon et 95,98 % en Australie. La spécificité globale du QFT-Plus était de 98,09 % (719/733).

Une ventilation des résultats par type de tube d'antigène de tuberculose et par combinaison de ces derniers (Figure 4) fournit un exemple de résultats attendus dans une population à faible risque.

Interprétation basée sur l'antigène TB-Nil		QFT-Plus (positif pour TBI et/ou TB2)*		TBI et TB2 positifs concordants (analyse alternative)†
UI/ml dans	TBI	TB2		
Positif	10	18	20	8
Négatif	723	715	713	725
Indéterminé	0	0	0	0
Spécificité (IC à 95 %)	-	-	97,3 % (713/733) (95,8–98,2)	-
Taux de négativité (IC à 95 %)	98,6 % (723/733) (97,5–99,3)	97,5 % (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9 % (725/733) (97,9–99,5)

\*Interprétation basée sur un antigène TB – la valeur Nil > 0,35 UI/ml dans les deux (TBI et TB2) ou dans l'un des deux tubes TB pour répondre aux critères d'interprétation pour que le QFT-Plus (TBI ou TB2) soit déterminé comme positif.

†Une autre analyse est fournie à titre d'information uniquement.

**Figure 4. Spécificité de QFT-Plus par chaque tube d'antigène TB.**

Chez les sujets présentant un faible risque d'infection tuberculeuse, un total de 20 sujets sur 733 a présenté un résultat positif. Parmi eux, seuls 8 sujets ont retourné une valeur > 0,35 UI/ml dans les tubes TB1 et TB2.

Une comparaison des dosages QFT et QFT-Plus a été effectuée dans la cohorte de l'étude des faibles risques et a montré une concordance globale de 97,5 % (715/733) et un pourcentage de concordance négative de 98,3 % (707/719).

### Sensibilité clinique

Bien qu'il n'existe pas de test normalisé définitif pour l'ITL, un substitut s'avère être la culture microbiologique de *M. tuberculosis*, car l'infection par la tuberculose est un précurseur nécessaire de la maladie.

Une étude multicentrique d'évaluation de la sensibilité clinique de QFT-Plus a été réalisée chez 434 sujets de l'étude qui présentaient des signes et symptômes de la maladie *M. tuberculosis* active confirmés par culture et/ou PCR, et qui n'étaient pas sous traitement TB ou avec  $\leq 14$  jours de traitement avant le prélèvement sanguin. L'étude a été réalisée sur 7 sites indépendants, dont 3 aux États-Unis, 3 au Japon et 1 en Australie. QFT-Plus a été comparé à GIT.

Une synthèse des données de performances de sensibilité clinique, classées par site et pays de l'étude, est présentée dans la Figure 5. Les résultats de performances sont basés sur le nombre total de tests valides. La fréquence de résultats indéterminés pour le test GIT et le test QFT-Plus était de 2,3 % (10/434) et de 2,5 % (11/434), respectivement.

Site	Positif		Négatif		Indéterminé		Sensibilité (n/N) (IC à 95 %)		
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QF	QFT-Plus
États-Unis									
(n° 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)
(n° 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)
(n° 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)
Total États- Unis	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)	88,7 % (47/53) (77,4–94,7)
Japon									
(n° 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)
(n° 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)
(n° 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)
Total Japon	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91–97,33)	94,43 % (322/341) (91,5–96,4)
Australie									
(n° 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)

**Figure 5. Résumé des performances de l'étude de sensibilité clinique classé par site, pays et dans l'ensemble**

Remarque : l'analyse dans la Figure 5 n'inclut pas de résultats indéterminés.

La sensibilité de QFT-Plus était de 88,7 % aux États-Unis, 94,43 % au Japon et 100,0 % en Australie. La sensibilité globale du QFT-Plus était de 94,09 % (398/423). La sensibilité de QFT était de 88,7 % aux États-Unis, 95,63 % au Japon et 96,43 % en Australie. La sensibilité globale du QFT était de 94,81 % (402/424).

Une ventilation des résultats par type de tube d'antigène de tuberculose et par combinaison de ces derniers (Figure 6) fournit un exemple de résultats attendus dans une population dont l'infection par la tuberculose est confirmée.

Interprétation basée sur l'antigène TB-Nil			
UI/ml dans	TB1	TB2	QFT-Plus (positif pour TB1 et/ou TB2)
Positif	388	397	398
Négatif	32	26	25
Indéterminé	14	11	11
Sensibilité (IC à 95 %)	–	–	94 % (398/423) (91,4–96,0)
Taux de positivité* (IC à 95 %)	92,4 % (388/420) (89,4–94,6)	93,9 % (397/423) (91,1–95,8)	–

\*En excluant les valeurs indéterminées.

**Figure 6. Résultats de l'étude de sensibilité de QFT-Plus par tube d'antigène TB.**

Une comparaison des dosages GIT et QFT-Plus dans la cohorte de TB active confirmée par culture (cohortes de l'étude de sensibilité) a révélé une concordance globale de 95,9 % et un pourcentage de concordance positive de 97,3 % (391/402).

Performances chez les sujets avec des facteurs de risque identifiés pour une infection à MTB (individus à risque modéré)

Une cohorte de 601 individus présentant des facteurs de risque modérés d'infection tuberculeuse (p. ex., positivité au VIH, antécédents de traitement pour la TB active ou latente, exposition à un cas de TB active, statut des professionnels de santé, etc.) a été

évaluée à la fois avec les tests QFT-GIT (=QFT) et QFT-Plus. Les facteurs de risque ont été identifiés à l'aide d'une enquête standardisée, et les individus ne présentaient aucun symptôme associé à la TB active au moment de l'inclusion. Les données démographiques et les facteurs de risque sont indiqués dans la Figure 7.

Total des sujets (601)		Numéro	Pourcentage
Sexe	Masculin	539	89,7 %
	Féminin	62	10,3 %
Âge (ans)	Plage	18-70	-
	Moyenne	46,7	
Vaccinés par le BCG	Oui	15	2,5 %
	Non	586	97,5 %
VIH positif ou testé positif pour les virus HTLV	Oui	12	2,0 %
	Non	589	98 %
Diagnostic antérieur de TB active	Oui	11	1,8 %
	Non	590	98,2 %
Test cutané à la tuberculine (TCT)/Mantoux positif pour la tuberculose	Oui	47	7,8 %
	Non	554	92,2 %
A déjà été traité pour une TB active ou latente	Oui	35	5,8 %
	Non	566	94,2 %
A vécu, travaillé ou fait du bénévolat (> 1 mois) dans une prison ou un établissement pénitentiaire	Oui	373	62,1 %
	Non	228	37,9 %
A vécu, travaillé ou fait du bénévolat (> 1 mois) dans un refuge pour sans-abri	Oui	525	87,4 %
	Non	76	12,6 %
Professionnel de santé	Oui	8	1,3 %
	Non	593	98,7 %
Contact étroit avec une personne atteinte ou soupçonnée d'être atteinte de TB active	Oui	9	1,5 %
	Non	592	98,5 %

**Figure 7. Données démographiques et facteurs associés au risque d'infection TB dans une cohorte mixte.**

Dans cette population, 68/601 (11,3 %) sujets ont présenté un résultat positif au test QFT-Plus. Sur les 68 sujets positifs au test QFT-Plus, un total de 62 sujets étaient positifs pour les deux tubes (TB1 et TB2), 2 sujets étaient positifs pour le TB1 uniquement et 4 sujets étaient positifs pour le TB2 uniquement. Aucun résultat indéterminé (0/601) n'a été observé.

QFT		Positif (+)	Négatif (-)	Total
	Positif (+)	63	5*	68
QFT-Plus	Négatif (-)	1*	532	533
	Total	64	537	601

\*Les 6 échantillons discordants présentaient des niveaux d'IFN- $\gamma$  dans les tubes d'antigène TB proches de la valeur seuil du dosage.

**Figure 8. Résumé des performances : QFT-Plus par rapport au QFT chez les sujets présentant des facteurs de risque connus d'ITL.**

Le pourcentage de concordance positive et le pourcentage de concordance négative entre QFT et QFT-Plus étaient les suivants :

- Pourcentage de concordance positive : 98,44 % (63/64), IC à 95 % (91,67, 99,72)
- Pourcentage de concordance négative : 99,07 % (532/537), IC à 95 % (97,84, 99,60)

La Figure 8 illustre les performances de QFT-Plus par rapport à QFT chez les sujets d'étude vaccinés par le BCG.

QFT		Positif (+)	Négatif (-)	Total
	Positif (+)	66	5	71
QFT-Plus	Négatif (-)	3	268	271
	Total	69	273	342*

\*Deux sujets de l'étude de sensibilité ont été exclus de l'analyse en raison de résultats indéterminés.

**Figure 9. Performances de QFT-Plus par rapport à QFT chez les sujets d'étude vaccinés par le BCG (données combinées des sujets de l'étude de sensibilité, spécificité et ITL).**

	<p>Le pourcentage de concordance positive et le pourcentage de concordance négative qui en résultent sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pourcentage de concordance positive : 95,6 % (66/69), IC à 95 % (87,98, 98,51)</li> <li>• Pourcentage de concordance négative : 98,2 % (268/273), IC à 95 % (95,79, 99,22)</li> </ul> <p>Les performances cliniques ont été démontrées sur la base d'un examen systématique de la littérature, d'études des performances cliniques avec des indicateurs des performances cliniques, tels que la sensibilité, la spécificité, le pourcentage de concordance positive, le pourcentage de concordance négative, la concordance avec d'autres IGRA et l'expérience (publiée) acquise par les tests de diagnostic de routine. L'évaluation de ces sources a démontré que les performances cliniques du test QFT-Plus conviennent à son utilisation prévue.</p>
<p><b>6.4 Résumé des données de performance provenant d'autres sources, le cas échéant</b></p>	<p>Non applicable</p>
<p><b>6.5 Résumé global des performances et de la sécurité</b></p>	<p>En ce qui concerne la sécurité, l'évaluation globale des bénéfices et des risques, basée sur un examen systématique de la littérature et des bases de données, sur les activités d'évaluation des risques (évaluation des risques médicaux, évaluation des risques liés à la fabrication et aux utilisateurs), sur les activités de vigilance menées par QIAGEN et sur l'expérience acquise par les tests de diagnostic de routine, soutient un rapport bénéfices-risques favorable pour le test QFT-Plus et est adéquate par rapport à l'état actuel des connaissances.</p>
<p><b>6.6 Suivi des performances post-commercialisation en cours ou prévu</b></p>	<p>Sur la base de la densité et de la validité des données analytiques et cliniques disponibles, il n'y a actuellement aucune question ouverte pour QFT-Plus. Les preuves recueillies montrent que le test QFT-Plus répond aux exigences d'évaluation des performances. Le dosage est considéré comme sûr et efficace pour l'utilisation prévue et il ne subsiste aucun risque résiduel acceptable. Il a donc été conclu qu'aucune activité de PMPF n'est actuellement requise pour ce dispositif.</p>

	<p>QIAGEN a mis en œuvre et maintient des programmes de surveillance qui contrôlent régulièrement les performances cliniques et la sécurité du produit. Cela comprend la collecte et l'évaluation proactives de la sécurité, des performances et des données scientifiques, ainsi que la réévaluation du rapport bénéfices-risques. Les données post-commercialisation sont recueillies à partir de diverses sources, telles que l'expérience clinique du dispositif dans le cadre d'une utilisation courante, le retour des utilisateurs/distributeurs/importateurs, les tendances, l'examen de la littérature technique et scientifique publiée ou les données sur la qualité. En outre, les rapports sur la sécurité et les événements indésirables sont évalués.</p>
<p><b>7. Traçabilité métrologique des valeurs attribuées</b></p>	
<p><b>7.1 Explication de l'unité de mesure, le cas échéant</b></p>	<p>Les informations et les instructions fournies par le fabricant sont faciles à comprendre et à appliquer par l'utilisateur prévu, afin d'interpréter correctement le résultat fourni par le dispositif et d'éviter les informations erronées.</p> <p>Le QFT-Plus Analysis Software peut être utilisé pour traiter les données brutes et calculer les résultats. Il est disponible sur <a href="http://www.QuantiFERON.com">www.QuantiFERON.com</a>. Vérifier que la version la plus récente de QFT-Plus Analysis Software est utilisée.</p> <p>Le logiciel effectue une évaluation de contrôle qualité du dosage, génère une courbe d'étalonnage et fournit un résultat de test pour chaque sujet.</p> <p>Le logiciel indique toutes les concentrations supérieures à 10 UI/ml comme « &gt;10 », autrement dit ces valeurs se trouvent au-delà de la plage linéaire validée d'ELISA.</p> <p>Au lieu d'utiliser le QFT-Plus Analysis Software, les résultats peuvent être déterminés selon la méthode suivante.</p> <p><u>Génération d'une courbe d'étalonnage et de valeurs d'échantillons</u></p> <p>Si QFT-Plus Analysis Software n'est pas utilisé</p>

Si le logiciel QFT-Plus n'est pas utilisé, la détermination de la courbe d'étalonnage et des valeurs UI/ml des échantillons nécessite un tableur comme Microsoft® Excel®.

Utilisation d'un tableur :

1. Déterminer les valeurs de densité optique (DO) moyennes des réplicats de l'étalon du kit pour chaque plaque.
2. Établir une courbe d'étalonnage  $\log(e)$ - $\log(e)$  en traçant le  $\log(e)$  de la DO moyenne (axe des y) en fonction du  $\log(e)$  de la concentration en IFN- $\gamma$  des étalons en UI/ml (axe des x), en omettant l'étalon zéro dans ces calculs. Calculer la ligne d'ajustement optimal de la courbe d'étalonnage par analyse de régression.
3. Utiliser la courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration en IFN- $\gamma$  (UI/ml) de chacun des échantillons de plasma du test à l'aide de la valeur de DO de chaque échantillon.
4. Ces calculs peuvent être effectués à l'aide des packs logiciels disponibles avec les lecteurs de microplaques ainsi qu'avec les tableurs ou logiciels de statistiques classiques (comme Microsoft Excel). Il est recommandé d'utiliser ces packs logiciels pour calculer l'analyse de régression, le coefficient de variation (CV en %) pour les étalons et le coefficient de corrélation (r) de la courbe d'étalonnage.

Les valeurs d'IFN- $\gamma$  (en UI/ml) pour les tubes TB1, TB2 et Mitogen sont corrigées pour le fond en soustrayant la valeur UI/ml obtenue pour le contrôle Nil correspondant. Ces valeurs corrigées sont utilisées pour interpréter les résultats du test.

#### Contrôle qualité du test

L'exactitude des résultats du test dépend de l'exactitude de la génération de la courbe d'étalonnage. Il faut donc examiner les résultats dérivés des étalons avant d'interpréter les résultats des échantillons de test.

	<p>Pour que le test ELISA soit valide :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La valeur de DO moyenne de l'étalon 1 doit être <math>\geq 0,600</math>.</li> <li>• Le % CV des valeurs des réplicats de l'étalon 1 et de l'étalon 2 doit être <math>\leq 15\%</math>.</li> <li>• Les valeurs de DO des réplicats pour l'étalon 3 et l'étalon 4 ne doivent pas s'écarter de plus de 0,040 unité de densité optique de leur valeur moyenne.</li> <li>• Le coefficient de corrélation (r) calculé à partir des valeurs d'absorbance moyennes des étalons doit être <math>\geq 0,98</math>.</li> <li>• Si les critères ci-dessus ne sont pas respectés, l'analyse n'est pas valide et doit être répétée.</li> <li>• La valeur de DO moyenne de l'étalon zéro (diluant vert) doit être <math>\leq 0,150</math>. Si la valeur de DO moyenne est <math>&gt; 0,150</math>, la procédure de lavage des plaques doit être réévaluée.</li> </ul> <p>Le QFT-Plus Analysis Software calcule et rapporte ces paramètres de contrôle qualité.</p>
<p><b>7.2 Identification des matériaux de référence appliqués et/ou des procédures de mesure de référence d'ordre supérieur utilisés par le fabricant pour l'étalonnage du dispositif</b></p>	<p>Le QFT-Plus ELISA utilise un étalon d'IFN-<math>\gamma</math> humain recombinant, qui est dosé par rapport à une préparation d'IFN-<math>\gamma</math> de référence (réf. NIH : Gxg01-902-535).</p>
<p><b>8. Profil et formation suggérés pour les utilisateurs</b></p>	
<p><b>8.1 Profil et formation suggérés pour les utilisateurs</b></p>	<p>Ce kit est réservé à un usage professionnel.</p> <p>Le produit doit être utilisé uniquement par du personnel spécifiquement instruit et formé aux techniques de bonnes pratiques de laboratoire et connaissant cette technologie.</p> <p>Le produit doit être utilisé uniquement par du personnel spécifiquement instruit et formé aux techniques de bonnes pratiques de laboratoire et qui ont été formés pour réaliser ce dosage.</p>

# Historique des révisions

Numéro de révision du RSP	Date de publication	Description de la modification	Révision validée par l'organisme notifié
01	Février 2023	Génération du document	<input checked="" type="checkbox"/> Oui Langue de validation : Anglais  <input type="checkbox"/> Non (uniquement applicable à la classe C (IVDR, article 48 (7)) pour laquelle le RSP n'est pas encore validé par l'organisme notifié)
02	Février 2024	Transfert vers un nouveau modèle conformément à la directive MDCG 2022-9	<input checked="" type="checkbox"/> Oui Langue de validation : Anglais  <input type="checkbox"/> Non (uniquement applicable à la classe C (IVDR, article 48 (7)) pour laquelle le RSP n'est pas encore validé par l'organisme notifié)