



2024. február

Biztonságossági és Teljesítmény Összefoglaló a QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kithez



2 x 96 (622120)

1-es verzió

IVD

In vitro diagnosztikai használatra

A QuantiFERON[®]-TB Gold Plus vérvételi csövekkel való használatra

CE 0197

REF

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Németország

R2 **MAT**

Biztonságossági és Teljesítmény Összefoglaló

Ennek a Biztonságossági és Teljesítmény Összefoglaló dokumentumnak (SSP, Summary of Safety and Performance) az a célja, hogy nyilvános hozzáférést biztosítson ezen eszköz fő biztonságossági és teljesítmény tulajdonságainak összefoglalójához.

Az SSP nem helyettesíti a Használati Útmutatót, mint fő dokumentumot az eszköz biztonságos használatához, és nem célja diagnosztikai vagy terápiás javaslatot biztosítani a célfelhasználók számára.

További információk szakemberek számára:

A dokumentum átdolgozása: 2. átdolgozás
Kiállítás dátuma: 2024. február, 2. átdolgozás
A gyártó hivatkozási száma az SSP-hez: n/a

1. Eszköz azonosítás és általános információk	
1.1 Eszköz márkaneve(i)	<p>A QuantiFERON-TB technológia negyedik generációja</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 (10-es csomagolás) 623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25ct) 623526 QFT-Plus HA tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mitogen) 623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (10-es csomagolás)</p>
1.2 A gyártó neve és címe	<p>QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Németország</p>
1.3 A gyártó egyszeri regisztrációs száma (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 Alap UDI-DI (egyedi eszköz azonosító)	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA) 4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
1.5 Orvostechnikai Eszközök Európai Nomenklatúrája (EMDN) leírás / szöveg	<p>EMDN kód (5. szint): W01050107, MYCOBACTERIA NEMZETSÉG + FAJOK (QFT ELISA)</p> <p>EMDN kód (5. szint): W05010101, VÉNÁS VAGY ARTÉRIÁS VÉR GYÚJTÉSÉRE SZOLGÁLÓ ESZKÖZ (QFT Tubes)</p>
1.6 Az eszköz kockázati besorolása	C osztály
1.7 Utalás arra, hogy az eszköz betegközei vizsgáló eszköz és/vagy társdiagnosztikai teszt	A QuantiFERON®-TB Gold Plus nem betegközei vizsgáló eszköz és nem társdiagnosztikai teszt.

<p>1.8 Az év, amikor a tanúsítványt először állították ki az (EU) 2017/746 Rendelet hatálya alatt</p>	<p>A QuantiFERON-TB Gold Plus először 2023-ban rendelkezett az EU 2017/746 Rendelet hatálya alatt kiállított tanúsítvánnyal.</p>
<p>1.9 Meghatalmazott képviselő, ha alkalmazható, név és az SRN</p>	<p>Nem alkalmazható.</p>
<p>1.10 Bejelentett szervezet és az egyszeri azonosító szám (SIN)</p>	<p>TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg Németország TÜV: 0197</p>
<p>2. Az eszköz tervezett felhasználása</p>	
<p>2.1 Rendeltetésszerű használat</p>	<p>A QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay egy in vitro diagnosztikai teszt, amelyben ESAT-6 és CFP-10 proteinek szimuláló peptidkeverék stimulálja a sejteket a heparinizált teljes vérben. A gamma-interferon (IFN-γ) enzimhez kapcsolt immunszorbens próbával (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) történő észlelését használják a Mycobacterium tuberculosis fertőzéssel összefüggő peptid antigénekre adott in vitro válaszok azonosításához.</p> <p>A QFT-Plus az M. tuberculosis-fertőzés (illetve megbetegedés) közvetett tesztje, amely rendeltetése szerint kockázatelemzéssel, radiográfiával, valamint egyéb orvosi és diagnosztikai értékeléssel együttes használatra szolgál.</p>
<p>2.2 Indikáció(k) és célfelhasználó(k)</p>	<p>Lappangó tuberkulózis fertőzés (latent tuberculosis infection, LTBI) tesztelése kívánatos minden olyan esetben, amikor lehetséges az aktív TBC kialakulásának kitétt személyek azonosítása és így a TBC megelőző terápia megkezdhető. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) javaslata alapján: (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf), LTBI tesztelés szükséges minden nagy kockázatú csoportban beleértve, de nem kizárólag az egy háztartásban élők 5 év felett, silicosisban érintett betegek esetén, akik hemodialízisben</p>

	<p>részesülnek, anti-TNF hatóanyaggal való kezelés esetén, transzplantációra való előkészítés esetén, valamint más rizikó csoportokban is a nemzeti irányelvekhez igazodva.</p>
<p>2.3 Korlátok és/vagy kontraindikációk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A QFT-Plus eredményeit az egyes személyek epidemiológiai kórtörténetével együtt, aktuális egészségi állapotával összhangban és az egyéb diagnosztikai szempontok figyelembevételével kell értékelni. • A 8 NE/ml értéket meghaladó Nil eredménnyel rendelkező egyének „nem eldönthető” besorolást kapnak, mert a TB-antigénekre adott 25%-kal nagyobb válasz kívül eshet az assay mérési tartományán. • A QFT-Plus pozitív eredményének az M. tuberculosis-fertőzés diagnosztizálásában való predikciós értéke a fertőzés valószínűségétől függ, amit kórelőzményi, epidemiológiai, diagnosztikus és egyéb leletek alapján kell felmérni. • Az LTBI diagnózishoz szükséges, hogy a tuberkulózis betegség orvosi értékeléssel kizárásra kerüljön, beleértve a jelen orvosi és diagnosztikai tesztek értékelését a betegségre vonatkozóan a megadottak alapján. • Negatív eredmény értékelésekor – különösen csökkent immunműködésű egyéneknél – figyelembe kell venni, hogy az egyén egészségi állapota és kórtörténete mennyire teszi valószínűvé az M. tuberculosis-fertőzést és tuberkulózis-betegséggé való progresszió lehetséges kockázatát. • Megbízhatatlan vagy nem értelmezhető eredményeket okozhat a csomagolásban található eljárási útmutatótól való eltérés. <ul style="list-style-type: none"> o A vérminták helytelen szállítása/kezelése. o Emelkedett keringő IFN-γ szint vagy heterofil antitestek jelenléte. o A validált időtartamnál hosszabb idő a vérvétel és az inkubáció között.
<p>3. Az eszköz leírása</p>	
<p>3.1 Az eszköz leírása beleértve az eszköz használatának feltételeit</p>	<p>A QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay egy in vitro diagnosztikai teszt, amelyben ESAT-6 és CFP-10 proteinek szimuláló peptidkeverék stimulálja a sejteket a heparinizált teljes vérben. A gamma-interferon (IFN-γ) enzimhez kapcsolt immunszorbens próbát (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) használják a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> fertőzéssel összefüggő peptid antigénekre adott in vitro válaszok azonosításához.</p>

	<p>A QFT-Plus az <i>M. tuberculosis</i>-fertőzés (illetve megbetegedés) közvetett teszttje, amely rendeltetése szerint kockázatelemzéssel, radiográfiával, valamint egyéb orvosi és diagnosztikai értékeléssel együttes használatra szolgál.</p> <p>A kit szakemberek általi használatra készült. A QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay-t képzett személyzet használhatja professzionális laboratóriumi környezetben vagy képzett flebotomista.</p> <p>A QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) teszt a QuantiFERON-TB vizsgálati technológia negyedik generációja, és az IFN-γ kvantitatív mérése által méri fel a sejt által közvetített választ a teljesvér-mintákból. A QFT-Plus a mikobakteriális proteinek szimuláló peptid antigénekre adott sejtmediált immunválaszokat (Cell-Mediated Immune – CMI) mérő kvalitatív teszt. Ezek a proteinek – az ESAT-6 és CFP-10 – az összes BCG-törzsből és a legtöbb nem tuberkulózisos mikobaktériumból hiányoznak az <i>M. kansasii</i>, <i>M. szulgai</i> és <i>M. marinum</i> kivételével. Az <i>M. tuberculosis</i> komplex organizmusokkal fertőzötték vérében rendszerint az említett és egyéb mycobacteriális antigéneket felismerő limfociták találhatók. Ezen felismerési folyamat az IFN-γ citokin termelődésével és szekréciójával jár. Jelen teszt alapja az IFN-γ kimutatása és mennyiségi meghatározása.</p> <p>A QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes vérvételi csövek humán vér gyűjtésére, tárolására, inkubálására, stimulálására és szállítására szolgálnak. A QFT-Plus egy kvalitatív assay, ami az <i>M. tuberculosis</i> proteinek szimuláló peptid antigéneket tartalmazó különleges vérvételi csöveket használ, amelyek teljes vér gyűjtésére szolgálnak. A vért a csövekben 16–24 órán keresztül inkubálják, majd a plazma elválasztása után a peptid antigénekre válaszul létrejövő IFN- jelenlétére tesztelik. Először teljes vért kell levenni az alábbi QFT-Plus Blood Collection Tubes vérvételi csövek mindegyikébe: Nil cső, TB1 cső, TB2 cső és Mitogen cső. Másik lehetőségként a vér egyetlen, antikoagulánsként lítium-heparint vagy nátrium-heparint tartalmazó vérvételi csöbe is levehető, majd innen átvihető a QFT-Plus Blood Collection Tubes vérvételi csövekbe.</p>
--	--

	<p>Az eszközhöz opcionális a szoftver használata. A szoftver elvégzi az assay minőség-ellenőrzését, létrehozza a standard görbét és kiszámítja az egyes alanyok teszteredményét. A szoftver a 10 NE/ml-nél nagyobb koncentrációkat „> 10” értékkel leletezi, mivel az ilyen koncentrációk meghaladják az ELISA assay validált lineáris tartományát.</p>
<p>3.2 Az összetevők leírása, amennyiben az eszköz egy csomag (beleértve az összetevők szabályozási helyzetét, például in vitro diagnosztikák, orvosi eszközök és bármilyen egyedi eszközazonosítók)</p>	<p>A QFT-Plus ELISA 2 lemezes csomagban (összetevőkkel) és referencia laboratóriumi csomagban (20 lemez és összetevők) is kapható. A QFT-Plus BCT vérévételi csövek 200 darabos (50 db Nil cső, 50 db TB1 cső, 50 db TB2 cső és 50 db Mitogen cső), 100 darabos (minden cső típusból 25 db) vagy egy betegre szabott csomagban (10 db egyedi csomag mindegyike tartalmaz 1 db Nil, 1 db TB1, 1 db TB2 és 1 db Mitogen csövet) is kapható. A QFT-Plus vérévételi csövei nagy tengerszint feletti magassághoz is elérhetőek a fenti konfigurációkban.</p> <p>Az eszköz összetevőinek leírása.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12×8 lyukas mikrolemezek • IFN-γ Standard, liofilizált • Green hígító • Konjugátum 100× koncentrátum, liofilizált • Mosópuffer 20× koncentrátum • Enzim szubsztrát oldat • Enzim leállító oldat
<p>3.3 Az előző generáció(k)ra való hivatkozás vagy változatai, ha elérhetőek és a különbségek leírása</p>	<p>A QuantiFERON® TB Gold In Tube (QFT) a harmadik generációja az assay-nek, ami egy 3 csöves assay, amelyben a peptidok a kizárólag az MTB-specifikus CD4 T sejteket stimulálják.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil - negatív kontroll 2. TB antigén - elsősorban az MTB-specifikus CD4 T sejtek válaszait azonosítja 3. Mitogen - Pozitív kontroll <p>A QFT-Plus assay peptidok szabadalmazott kombinációját alkalmazza az ellenjavallatokhoz és aktivitáshoz tervezve. A QFT-Plus egy négy csöves assay, ami két TB csövet használ az MTB-specifikus sejt által közvetített válasz azonosítására:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nil - negatív kontroll 2. TB1 - elsősorban az MTB-specifikus CD4 T sejtek válaszait azonosítja

	<p>3. TB2 - az MTB-specifikus CD4 és CD8 T sejtek válaszainak azonosítására optimalizálva</p> <p>4. Mitogen - Pozitív kontroll</p>
3.4 Az eszközzel használható kiegészítők leírása	Nem alkalmazható - A QFT-Plus egy önálló assay.
3.5 Az eszközzel használható bármilyen más eszköz vagy termék leírása	Nem alkalmazható - A QFT-Plus egy önálló assay.
4. Hivatkozás az alkalmazott harmonizált szabványokra és Általános Specifikációkra	
4 Alkalmazott Harmonizált szabványok és Általános Specifikációk (CS)	<p>A QFT-Plus esetében alkalmazandó releváns harmonizált szabványok követése támogatja a teljesítmény értékelését. Harmonizált szabványok (HU):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13612:2002+AC:2002 In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök teljesítményértékelése • EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Orvostechnikai eszközök - A kockázatkezelés alkalmazása orvostechnikai eszközökre • ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Orvostechnikai eszközök - Minőségirányítási rendszerek - Szabályozási célú követelmények) • EN ISO 17511:2021 In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök - Mennyiségek mérése biológiai mintákban - A kalibrálóanyagokhoz, a valódiságkontrollokhoz és a humán mintákhoz hozzárendelt értékek metrológiai visszavezethetőségének megállapítására alkalmazandó követelmények • EN ISO 18153:2003 In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök - Mennyiségek mérése biológiai mintákban - A kalibráló- és kontrollanyagokhoz hozzárendelt katalitikus enzimkoncentráció-értékek metrológiai visszavezethetősége • EN ISO 23640:2015 In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök. In vitro diagnosztikai eszközök stabilitásértékelése • EN ISO/DIS 20916 IVD orvostechnikai eszközök - Klinikai teljesítményre vonatkozó vizsgálatok humán alanyoktól származó mintákat használnak - Jó vizsgálati gyakorlat

	<p>Standardok (CLSI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLSI EP5-A3 Mennyiségi mérési módszerek precíziós teljesítményének értékelése • CLSI EP06-A Mennyiségi mérési eljárások linearitásának kiértékelése • CLSI EP07-A2 Interferencia tesztelése a klinikai kémiában • CLSI EP12-A2 Felhasználói protokoll a minőségi teszt teljesítményének kiértékelésére • CLSI EP17-A2 Klinikai laboratóriumi mérési folyamatok érzékelési képességének értékelése • CLSI EP24-A2 Működési jelleggörbét (ROC) alkalmazó laboratóriumi tesztek diagnosztikai pontosságának értékelése • CLSI EP-25-A In vitro diagnosztikai reagensek stabilitásának értékelése
<p>5. Kockázatok és figyelmeztetések</p>	
<p>5.1 Fennmaradó kockázatok és nemkívánatos hatások</p>	<p>A kockázatokat mérsékeltek amennyire lehetséges és elfogadhatónak ítélték, a Használati Útmutató („Figyelmeztetések és óvintézkedések”, valamint „Korlátok”) tartalmazza a fennmaradó kockázatokra vonatkozó figyelmeztetéseket és minden óvintézkedést, amely ezeket a kockázatokat irányítás alatt tartja. A jelen fennmaradó kockázatok elfogadhatóak.</p> <p>Az információk és utasítások, amelyeket a gyártó rendelkezésre bocsát a célfelhasználó számára könnyen megérthető és alkalmazható, hogy az eszköz által biztosított eredményeket helyesen értelmezze és elkerülje a megtévesztő információkat.</p> <p>A QFT-Plus eredményeit a kockázatértékeléssel, radiográfiával és egyéb orvosi és diagnosztikai értékelési szempontokkal együtt kell értékelni.</p> <p>A 8 NE/ml értéket meghaladó Nil eredménnyel rendelkező egyének „nem eldönthető” besorolást kapnak, mert a CMV antigénekre adott 25%-kal magasabb válasz meghaladhatja az assay mérési tartományát.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A negatív QFT-Plus eredmény nem zárja ki teljesen az M. tuberculosis fertőzés, illetve a tuberkulózisbetegség esélyét: hamis negatív eredményt okozhat az adott fertőzöttségi stádium

	<p>(pl. ha a mintavétel megelőzte a sejtes immunválasz kialakulását), az immunműködésre ható komorbid állapotok, a vérvételi csövek szabálytalan kezelése a vérvételt követően, az assay szabálytalan elvégzése, illetve egyéb immunológiai változók.</p> <p>Megbízhatatlan vagy nem eldönthető eredményt okozhatnak a következők:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A terméktájékoztatóban meghatározott eljárásoktól való eltérés ● A vérminták nem megfelelő szállítása/kezelése ● Túlzott mértékű keringő IFN-γ vagy heterofil antitestek jelenléte ● A validált időtartamnál hosszabb idő a vérvétel és az inkubáció között.
<p>5.2 Figyelmeztetések és óvintézkedések</p>	<p>Sérültnek tűnő vagy szivárgó reagenspalackot tartalmazó kit-et nem szabad használni.</p> <p>Fontos: Használat előtt vizsgálja meg az üvegeket. Ne használja a konjugátumot vagy IFN-γ standardot tartalmazó üvegeket, ha azokon sérülés jeleit látja, vagy ha a gumi záróelemük sérült. Ne fogja meg a törött üvegeket. Tegye meg a megfelelő biztonsági óvintézkedéseket az üvegek biztonságos hulladékkezeléséhez. Javaslat: A konjugátumot és IFN-γ standardot tartalmazó üvegek felbontásához használjon kupaknyitót a perforált fémkupak okozta sérülések kockázatának minimalizálása érdekében.</p> <p>Ha felmerül a gyanú, hogy a QFT-Plus Blood Collection Tube(s) vérvételi csövek megsérültek vagy már nem sterilek, vegye fel a kapcsolatot a QIAGEN műszaki ügyfélszolgálatával.</p>

Egyes QFT-Plus reagensek tartósítószerként tiomerzált tartalmaznak. Ezek lenyelve, belélegezve vagy bőrrel érintkezve mérgezőek lehetnek. Vegyszerhasználat során mindig viseljen megfelelő laboratóriumi köpenyt, egyszer használatos kesztyűt és védőszemüveget. A további információkért, kérjük, tekintse meg az online, kényelmesen elérhető valamint kompakt PDF formátumban is megtekinthető és nyomtatható megfelelő biztonsági adatlapokat (Safety Data Sheet, SDS) a www.qiagen.com/safety oldalon.

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Kénsavat tartalmaz. Vigyázat! Fémekre korrozív hatású lehet. Bőrirritáló hatású. Súlyos szemirritációt okoz. Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.

QuantiFERON Enzyme Substate Solution: Vigyázat! Enyhén bőrirritáló hatású. Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.

QuantiFERON Green Diluent:

Tartrazint tartalmaz. Vigyázat! Allergiás bőrreakciót válthat ki. Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.

- A kitben lévő standard rekonstituált 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolható legfeljebb 3 hónapig. Jegyezze fel a rekonstituálás időpontját.
- A rekonstituált konjugátum 100X koncentrátumot vissza kell hűteni 2–8 °C-os tárolási hőmérsékletre, és szintén fel kell használni 3 hónapon belül. Jegyezze fel a konjugátum rekonstituálásának dátumát.

	<ul style="list-style-type: none"> • A készre hígított konjugátumot elkészítése után 6 órán belül fel kell használni. • A készre hígított mosópuffer szobahőmérsékleten legfeljebb 2 hétig tárolható.
<p>5.3 A biztonságosság egyéb releváns aspektusai, beleértve bármilyen helyszíni biztonsági korrekciós intézkedés [FSCA, ami tartalmazza a helyszíni biztonsági közleményt (FSN)] összefoglalását, amennyiben alkalmazható</p>	<p>QFT TB Plus-szal kapcsolatban nincs helyszíni biztonsági korrekciós intézkedés. Nem azonosítottunk új veszélyt ezzel a termékkel kapcsolatban.</p>
<p>6. A teljesítmény értékelésének és a forgalomba hozatal utáni nyomon követés (post-market performance follow-up, PMPF) összegzése</p>	
<p>6.1 Az eszköz tudományos validálásának összegzése</p>	<p>A QFT-Plus assay, az előző generációkat is beleértve, az MTB fertőzéssel összefüggő antigénekre adott in vitro válaszokat azonosítja az MTB-specifikus T sejtek által termelt IFN-γ mérésével. Alább található az összefoglaló a QFT-Plus tudományos megalapozottságáról, amely összekapcsolja az MTB fertőzés (TBI) klinikai állapotának azonosítását az MTB antigének hatására a T sejtek által termelődő IFN-γ analit azonosításával.</p> <p>A jelen nemzeti és nemzetközi ajánlások ismertetik a TBI szűrés kritikus fontosságát, mint kulcs tényezőt a TBC incidenciájának csökkentésére és eliminálására. Nem fertőző státuszban a TBC fertőzés csak közvetett immunológiai módszerekkel azonosítható. A lappangó TBC kimutatásának két fő metodikai módszere a tuberkulin bőrpróba és az interferon-gamma teszt (interferon-gamma releasing assay, IGRA) [WHO Global Tuberculosis Report 2023 https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851].</p> <p>A QFT-Plus a legelismertebb IGRA a világon a TBC azonosítására. Számos publikáció bizonyítja kivételes teljesítményét a magas rizikójú csoportokban, 2023 októberére már több, mint 100 millió tesztet végeztek el</p>

világszerte. Nevezetesen, a QFT-Plus kivételes teljesítménye (nagy érzékenység és specifitás) magas rizikójú csoportokban bizonyított, beleértve gyerekeket, HIV fertőzéssel élő embereket, akik immunszuppresszív terápiában részesülnek, bevándorlókat, aktív TBC-vel kontaktusban lévőket stb. [1, 2, 3, 4]. A QFT-Plus kivételes teljesítménye különböző magas rizikójú csoportokban, beleértve a gyermekeket is, olyan eredeti tanulmányokban került megalapozásra, mint rendszerező (systematic review) és elbeszélő (narrative review) áttekintések [5].

A QFT-Plus használatát javasolja az Egészségügyi Világszervezet (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8] és a Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ahogyan az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ) European centre for Disease Control, ECDC) [9] is. A nemzetközi szervezetek javaslatai számos publikáción alapulnak, amelyek között található eredeti cikk és rendszerező irodalmi áttekintés is, bizonyítva a QFT-Plus kivételes teljesítményét különböző csoportokban, beleértve a WHO által meghatározott TBC fertőzésben és TBC reaktivációban veszélyeztetett rizikó csoportokat.

A publikált tanulmányok bizonyítják, hogy a QFT-Plus assay nagyobb érzékenységgel rendelkezik az egy háztartásban együtt élők és az immunhiányos betegségben élők (HIV, rheumatoid arthritis, idősek, és azon személyek, akik alacsony CD4 T sejt számmal rendelkeznek), bizonyítva, hogy specifitása nem marad el a QFT-GIT-től (megelőző generáció) [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

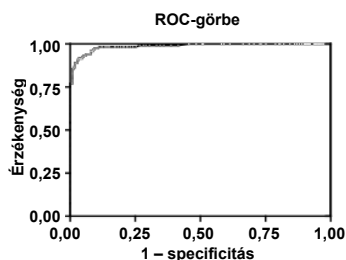
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Ho CS, Feng PI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022;22(1):85-96. doi:10.1016/S1473-3099(21)00145-6 4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. <i>J Infect Chemother.</i> 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018 5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in <i>Pediatrics.</i> 2020 May;145(5)]. <i>Pediatrics.</i> 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930 6. WHO, M1.2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'. 7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'. 8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'. 9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (September 2018) 10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840. 11. Sotgiu, G., L. Sadari, E. Petruccioli, S. Aliberti, A. Piana, L. Petrone, and D. Goletti. 2019. 'QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis', <i>J Infect</i>, 79: 444-53
6.2 Egyenértékű eszköz teljesítmény-összefoglalója, ha alkalmazható	Nem alkalmazható

6.3 A CE-jelölést megelőzően, az eszközzel végzett tanulmányok teljesítmény adatainak összefoglalása

Az analitikai és klinikai teljesítmény-vizsgálatok összefoglalója az alábbiakban érhető el:

Az assay küszöbértéke

A QFT-Plus assay küszöbértékének meghatározásához 216 olyan alanytól származó adatot használtak, akiknél nem azonosították a tuberkulózisexpozíció kockázati tényezőit, akik kaptak BCG oltást és azt feltételezték, hogy nem fertőzöttek, továbbá 118 olyan alanytól származó adatot, akiknél tenyésztéssel igazolták az *M. tuberculosis*-fertőzést. Az érzékenységi és specifitási adatokat a Működési jelleggörbe (Receiver Operator Characteristic, ROC) analízissel összesítettük és értékeltük ki. Az érzékenységi és specifitási adatok ROC-görbével való elemzése azt mutatta, hogy az ELISA optimális küszöbértéke 0,35 NE/ml (lásd 1. ábra 1. táblázat).



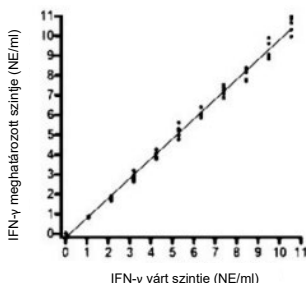
1. ábra: Az ESAT-6 és CFP-10 válaszok ROC-görbéje

1. táblázat Az ELISA assay érzékenységi és specifikitási értékei különböző küszöbértékeknél

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

Linearitás

A QFT-Plus ELISA linearitását úgy bizonyították, hogy 11 ismert IFN- γ koncentrációjú plazmakészítmény 5 ismétlését helyezték véletlenszerűen az ELISA tálcára. A lineáris regressziós egyenes meredeksége $1,002 \pm 0,011$, korrelációs együtthatója 0,99 volt (2. ábra).



2. ábra: A linearitás vizsgálatához használt regresszióanalízis bemutatása – Magas poolozott átlag = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{várt}$.

Reprodukálhatóság

Elvégeztek egy multicentrikus reprodukálhatósági vizsgálatot a QFT-Plus teljesítményének értékelésére a különböző vizsgálóhelyek és különböző kezelők esetében. Ez egy prospektív vizsgálat volt, amit három külső vizsgálati helyszínen és egy gyűjtőhelyszínen végeztek. Összesen 32 pozitív és 34 negatív vizsgálati alanyt vontak be (a QFT teszttel meghatározva). A vizsgálat alanyai az Amerikai Egyesült Államokban tevékenykedő egészségügyi dolgozók voltak. A vizsgálati alanyok kevert kockázatú TBC-expozíciós csoportnak minősültek a foglalkozásukból kifolyólag, illetve mert külföldön, 50/100 000 TBC-arányt meghaladó területen született egészségügyi dolgozók. Minden vizsgálati alanytól három lítium-heparinos vérvételi csőbe vettek mintát a gyűjtőhelyen. A lítium-heparinos vérvételi csöveket egyenként eljuttatták a három vizsgálati

vizsgálóhelyen legalább két vizsgáló futtatott le egymástól függetlenül vizsgálati alanyonként két tesztet. A kezelőnek nem volt tudomása a másik kezelő által kapott eredményekről és a vizsgálati alanyok QFT teszteredményéről sem. A 66 vizsgálati alany mindegyikénél a három vizsgálóhelyen összesen hat eredmény keletkezett, így összességében 396 adatpont állt rendelkezésre. A reprodukálhatósági eredmények összesítésének összefoglalását a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat A megismételhetőségi vizsgálat eredményeinek összefoglalása - kvalitatív eredmények százalékos egyezésével a vizsgálóhelyek között; N = 66 betegminta

1. vizsgálóhely – 2 kezelő	2. vizsgálóhely – 2 kezelő	3. vizsgálóhely – 3 kezelő
64/66 = 96,97%	64/66 = 96,97%	59/66 = 89,39%
Az 1. csőkészlet és a 2. csőkészlet kvalitatív eredményeinek egyezése	Az 1. csőkészlet és a 2. csőkészlet kvalitatív eredményeinek egyezése	Az 1. csőkészlet és a 2. csőkészlet kvalitatív eredményeinek egyezése

A kvalitatív százalékos egyezés az összes vizsgálóhely között 94,7% (375/396) volt. Ebben a számításban az egyező teszteredmények összes számába (375) beletartozik azon 54 eset, ahol mind a 6 eredmény megegyezett, a 6-ból 5 eredmény egyezett, a 6-ból 4 eredmény egyezett, valamint a 6-ból 3 eredmény egyezett.

Tételek közötti ismételhetőség

Vizsgálatot végeztek a QFT-Plus Blood Collection Tubes vérvételi csövek tételek közötti variabilitásának meghatározására a QFT csövekkel összehasonlítva. Összesen 30 (QFT teszttel meghatározva 15 igazoltan TBC-pozitív és 15 igazoltan TBC-negatív) vizsgálati alanyt vizsgáltak meg. A vizsgálatban három különböző tételből származó QFT-Plus TB1, TB2 és QFT TB Blood Collection Tubes vérvételi csöveket használtak. Donoronként és vérvételi csövenként három párhuzamost vizsgáltak. A Nil és a Mitogen csövet egy-egy példányban vizsgálták. Az egyes alanyoktól lítium-heparinos vérvételi csövekbe vettek vérmintát, majd 1-1 ml vért átvittek a QFT-Plus és QFT Blood Collection Tubes vérvételi csövek mindegyikébe, majd az assay eljárásának megfelelően vizsgálták. Minden egyes pozitív és negatív mintacsoportnál a QFT-Plus csőeredmények összvarianciája nem lehetett szignifikánsan

magasabb, mint a QFT csőeredmények összvarianciája. Ezt a Levene-féle variancia-homogenitási (HOV) próba által meghatározott p-értékből adták meg. Ha a p-érték nem volt szignifikáns ($p > 0,05$) és/vagy a QFT-Plus TB csövek eltérése alacsonyabb volt, mint a QFT TB csöveké, akkor eltérés volt a QFT-Plus és a QFT TB csövek között.

3. táblázat A QFT-Plus és a QFT TB vérvételi csövek közötti variancia összehasonlítása Levene HOV (homogeneity of variance) teszttel

A minta típusa	Különbség	Hatás	Függő	P-érték	Szignifikáns
Pozitív	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduális	0,0378	Van
Pozitív	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduális	0,0540	Nincs
Negatív	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduális	0,1025	Nincs
Negatív	TB2 vs. QFT	Sub_Type	Reziduális	0,6344	Nincs

A QFT-Plus és a QFT TB Blood Collection Tubes vérvételi csövek közötti eltérés nem volt szignifikáns a QFT-Plus TB2 csövek kivételével, amikor azokat pozitív alanyonál vizsgálták. Amikor a szórás becslését elemezték, a QFT-Plus TB2 csőben látott eltérés kisebb volt (0,06089), mint a QFT TB cső esetén (0,07641), amint a 4. táblázatban látható. Ezért a QFT-Plus TB1 és TB2 Blood Collection Tubes vérvételi csövek varianciája nem volt nagyobb, mint a QFT TB Blood Collection Tubes vérvételi csöveké.

4. táblázat A maradék szórása és a pozitív alanyok 95%-os konfidenciaintervalluma

A minta típusa	Altípus	Szórás becslése	95%-os alsó konfidenciaszint	95%-os felső konfidenciaszint
Pozitív	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Pozitív	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Pozitív	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Tételen belüli ismételhetőség

Elvégeztek egy vizsgálatot a QFT-Plus Blood Collection Tubes vérvételi csövek tételen belüli ismételhetőségének felmérésére, a párhuzamosan végzett QFT-Plus TB Blood Collection Tubes vérvételi csövek IFN- γ koncentrációjának összehasonlításával. Ugyanattól a vizsgálati alanytól származó egy vérmintából hat alikvotot hoztak létre, a TBC fertőzés megállapítására 6 ismétlést végeztek egy-egy

QFT-Plus csőből (TB1 és TB2) egy tételen belül. A vizsgálatot 13 alannal végezték el. Minden donornál és a donorok között is kiszámították a %CV-értéket, így megkapták az 5. táblázatban látható % CV-értékeket.

5. táblázat Az átlag, a szórás, a minimum, a medián és a maximum %CV-értéke minden egyes QFT-Plus TB Blood Collection Tubes vérvételi csőben a tuberkulózis-pozitív alanyoknál

QFT-Plus cső	Minta mennyisége	Átlag (%CV)	Szórás	Minimum	Medián	Maximum
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Az eredmények igazolták, hogy az átlag %CV-értéke a TB1 és TB2 csőnél körülbelül 13% volt, ami megfelel a < 30% elfogadási kritériumnak, és bizonyítja a tételen belüli ismételhetőséget.

Vakminta-határérték (LoB)

Meghatározták a QFT-Plus assay esetén a vakminta-határértéket (Limit of Blank, LoB). 14 különböző, normál humán plazmamintából (mint vakmintából) mintánként két ismételt vizsgálatot végeztek el a QFTPlus ELISA 2 tételével, 3 kezelő bevonásával, 3 vizsgálati napon; minden vizsgálati napon egy-egy kezelő végezte a tesztelést, és az ELISA kit egyes tételeivel összesen 84 ismétlést vizsgáltak. A QFT-Plus ELISA Kit 2 tételének LoB-értékei (NE/ml) amelyeket külön-külön számítottak a 6. táblázatban láthatóak.

6. táblázat QFT-Plus ELISA Kit két tételének LoB értékei (NE/ml)

QFT-Plus ELISA Kit	Becsült LoB (NE/ml)
1. Kit	0,030
2. Kit	0,040

A QFT-Plus ELISA Kit két tételénél kapott LoB-értékek közül a nagyobb (0,040 NE/ml) adták meg a végső LoB-értékként.

Kimutatási határ (LoD)

Meghatározták a QFT-Plus assay esetén a kimutatási határértéket (Limit of Detection, LoD). 14 különböző plazmaminta kombinálásával létrehoztak egy TB-negatív humán plazmapoolt. Pufferrel végzett hígítással mindhárom kezelő létrehozott egy 1,0 NE/ml koncentrációjú IFN- γ referenciastandardot. Ezután 8 koncentrációból álló hígítási sorozatot készítettek. A vizsgálatot 3 napon keresztül, felváltva 3 kezelővel, a QFT-Plus ELISA Kit 2 tételének felhasználásával végezték. Minden vizsgálati napon 5 ismétlést teszteltek az összes hígítási sorozat valamennyi koncentrációjából, így a különböző koncentrációjú IFN- γ hígítások mindegyikéből a QFT-Plus ELISA Kit egyes tételeivel összesen 45 ismétlést vizsgáltak. A QFT-Plus ELISA Kit vizsgált tételeinek LoD-értékét külön számították ki; az eredmények a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat A QFT-Plus ELISA Kit 2 tételének becsült LoD-értékei (NE/ml)

QFT-Plus ELISA Kit	Valószínűség	Becsült koncentráció (NE/ml)	Becsülés 95%-os konfidenciaintervallumának alsó határa	Becsülés 95%-os konfidenciaintervallumának felső határa
1. Kit	0,95	0,063	0,060	0,067
2. kit	0,95	0,065	0,060	0,073

Zavaró anyagok

Vizsgálatot végeztek annak meghatározására, hogy milyen hatással vannak az esetleges zavaró anyagok a QFT-Plus ELISA assay-vel végzett IFN- γ kimutatásra. A következő zavaró anyagokat vizsgálták: trigliceridek (összes), hemoglobin, fehérje (szérum összfehérje), bilirubin (konjugált), bilirubin (nem konjugált), abakavir-szulfát, ciklosporin és prednizolon. Készítettek öt plazmapoolt ismert IFN- γ koncentrációval különböző zavaró anyag koncentrációk felhasználásával. Az alappool IFN- γ szintjét már korábban beállították előre meghatározott mennyiségű IFN- γ felhasználásával (körülbelül 0,21, 0,45 és 1,4 NE/ml). Ezt követően ebből a poolból készítették el a zavaró anyagot tartalmazó poolokat. A zavaró anyagokat a következő koncentrációkban vizsgálták: 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl és 20 mg/dl. A zavaró anyagok célkoncentrációit a

referenciartományok, a patológiás értékek, a terápiás tartományok, a mérgező tartományok, illetve a gyártó ajánlái vagy az általános klinikai szintek alapján határozták meg. A különböző koncentrációjú, zavaró anyagot tartalmazó mintákat hat-hat párhuzamossal tesztelték. Mindegyik mintakonzentrációnál kétmintás t-tesztet végeztek, amelynek során összehasonlítták a zavaró anyag elsődleges szintjénél kapott átlag log₁₀-értékét (NE/ml) a kontrollal (vagyis a zavaró anyagot nem tartalmazó koncentrációval) kapott értékkel, ahogyan a 8. és a 9. táblázat mutatja. A reakcióértékek átlagának becsült eltérése mellett a kapcsolódó kétoldali 95%-os konfidenciaintervallum és a p-érték is fel van tüntetve a táblázatban.

8. táblázat Log₁₀ NE/ml: A t-próba összefoglaló táblázata a kontrollal kapott átlagok és a zavaró anyag elsődleges szintjénél kapott átlagok különbségére vonatkozóan az egyes zavaró anyagok és az IFN-γ egyes koncentrációi esetén.

Interferencia	Interferencia szint	Mintakonzentráció (NE/ml)	Variancia	Átlagok közötti eltérés	Alsó 95%-os CI	Felső 95%-os CI	P-érték	Sikeres
Trigliceridek	Magas	1,4	Egyenlő	0,019	-0,040	0,077	0,491	Van
		0,45	Egyenlő	0,004	-0,022	0,030	0,732	Van
		0,21	Egyenlő	0,006	-0,035	0,047	0,759	Van
Hemoglobin	Magas	1,4	Egyenlő	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Van
		0,45	Egyenlő	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Van
		0,21	Egyenlő	0,000	-0,034	0,035	0,980	Van
Fehérje	Magas	1,4	Egyenlő	0,004	-0,034	0,042	0,836	Van
		0,45	Egyenlő	0,001	-0,38	0,040	0,962	Van
		0,21	Egyenlő	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Van
Konjugált bilirubin	Magas	1,4	Egyenlő	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Van
		0,45	Egyenlő	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Van
		0,21	Egyenlő	-0,014	0,074	0,046	0,625	Van
Nem konjugált bilirubin	Magas	1,4	Egyenlő	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Van
		0,45	Egyenlő	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Van
		0,21	Egyenlő	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Van
Abakavir	Magas	1,4	Egyenlő	0,008	-0,025	0,041	0,601	Van
		0,45	Egyenlő	0,012	-0,019	0,044	0,412	Van
		0,21	Egyenlő	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Van

Interferencia	Interferencia szint	Mintakonzentráció (NE/ml)	Variancia	Átlagok közötti eltérés	Alsó 95%-os CI	Felső 95%-os CI	P-érték	Sikeres
Ciklosporin	Magas	1,4	Egyenlő	0,014	-0,020	0,047	0,383	Van
		0,45	Egyenlő	0,005	-0,035	0,045	0,773	Van
		0,21	Egyenlő	0,024	-0,008	0,056	0,131	Van
Prednizolon	Magas	1,4	Egyenlő	0,017	-0,017	0,050	0,293	Van
		0,45	Egyenlő	0,000	-0,036	0,036	0,979	Van
		0,21	Egyenlő	0,015	-0,035	0,065	0,524	Van

9. táblázat Log10 NE/ml: A t-próba összefoglaló táblázata a kontrollal kapott átlagok és a zavaró anyag magas szintjénél kapott átlagok különbségére vonatkozóan az egyes zavaró anyagok és az IFN- γ egyes koncentrációi esetén

Interferencia	Interferencia szint	Mintakonzentráció (NE/ml)	Variancia	Átlagok közötti eltérés	Alsó 95%-os CI	Felső 95%-os CI	P-érték	Sikeres
Trigliceridek	Magas	1,4	Egyenlő	0,053	-0,004	0,110	0,063	Van
		0,45	Egyenlő	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Van
		0,21	Egyenlő	0,034	-0,002	0,071	0,061	Van
Hemoglobin	Magas	1,4	Egyenlő	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Van
		0,45	Egyenlő	0,016	-0,007	0,040	0,152	Van
		0,21	Egyenlő	0,014	-0,030	0,059	0,489	Van
Fehérje	Magas	1,4	Egyenlő	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Van
		0,45	Egyenlő	0,000	-0,046	0,046	0,992	Van
		0,21	Egyenlő	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Van
Konjugált bilirubin	Magas	1,4	Egyenlő	0,001	-0,046	0,048	0,961	Van
		0,45	Egyenlő	0,012	-0,043	0,067	0,639	Van
		0,21	Egyenlő	0,015	-0,044	0,074	0,586	Van
Nem konjugált bilirubin	Magas	1,4	Egyenlő	0,015	-0,011	0,042	0,231	Van
		0,45	Egyenlő	0,015	-0,023	0,052	0,411	Van
		0,21	Egyenlő	0,012	-0,033	0,057	0,566	Van
Abakavir	Magas	1,4	Egyenlő	0,013	-0,015	0,040	0,322	Van
		0,45	Egyenlő	0,015	-0,014	0,044	0,283	Van
		0,21	Egyenlő	0,008	-0,034	0,050	0,677	Van

Interferencia	Interferencia szint	Mintakoncentráció (NE/ml)	Variancia	Átlagok közötti eltérés	Alsó 95%-os CI	Felső 95%-os CI	P-érték	Sikeres
Ciklosporin	Magas	1,4	Egyenlő	0,002	-0,019	0,024	0,816	Van
		0,45	Egyenlő	0,007	-0,030	0,043	0,682	Van
		0,21	Egyenlő	0,015	-0,007	0,038	0,155	Van
Prednizolon	Magas	1,4	Egyenlő	0,007	-0,016	0,030	0,518	Van
		0,45	Egyenlő	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Van
		0,21	Egyenlő	0,021	-0,025	0,068	0,334	Van

Az eredmények nem mutattak szignifikáns eltérést a zavaró anyag elsődleges szintje és a kontroll (zavaró anyagot nem tartalmazó koncentráció) között, illetve a zavaró anyag magas szintje esetén sem, kivéve a trigliceridet a 0,45 NE/ml koncentrációnál. Az átlagok közötti eltérés a meghatározás alapján a +/- 2 szórési tartományon belül volt. Ez azt igazolja, hogy a különbség az assay várt variabilitásán belül van, valamint hogy a triglicerid nem zavarta a QFT-Plus ELISA assay-t.

Klinikai teljesítmény

Klinikai specificitás

Elvégeztek egy multicentrikus vizsgálatot a QFT-Plus klinikai specificitásának értékelésére 733 vizsgálati alany bevonásával, akiknél vagy alacsony volt az M. tuberculosis-fertőzés kockázata vagy nem álltak fenn a fertőzés- vagy betegségexpozíció kockázati tényezői. A tesztelés idején standardizált felméréssel tájékoztottak a résztvevők demográfiai adatairól és TB-kockázati tényezőiről. A vizsgálatot 4 független vizsgálóhelyen végezték; 1 az Amerikai Egyesült Államokban, 2 Japánban és 1 Ausztráliában volt. A QFT-Plus a QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) eszközzel került összehasonlításra. A specificitási klinikai teljesítményadatok összefoglalását vizsgálóhelyenként és régióként rétegezve a 3. táblázat mutatja be.

A teljesítményi eredmények az érvényes tesztek összes számán alapulnak. Nem volt nem eldönthető eredmény.

Helyszín	Pozitív			Negatív		Nem eldönthető		Specifititás (95%-os CI)	
	Rész- tevek száma	QFT	QFT- Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT- Plus	QFT	QFT-Plus
Egyesült Államok									
(#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)
Japán									
(#2) JPN-3	106	1	2	105	104	0	0	99,06% (105/106) (94,85 – 99,83)	98,11% (104/106) (93,38 – 99,48)
(#3) JPN-1	216	3	5	213	211	0	0	98,61% (213/216) (96,00 – 99,53)	97,69% (211/216) (94,70 – 99,01)
Összes Japán	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85 – 99,52)	97,83% (315/322) (95,6 – 98,9)
Ausztrália									
(#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)

3. ábra QFT-Plus specificitása

A QFT-Plus specificitása 98,11% volt az Amerikai Egyesült Államokban, 97,83% Japánban és 95,48% Ausztráliában. A QFT-Plus teljes specificitása 97,27% (713/733) volt. A QFT specificitása 99,06% volt az Amerikai Egyesült Államokban, 98,76% Japánban és 95,98% Ausztráliában. A QFT-Plus teljes specificitása 98,09% (719/733) volt.

Az eredmények TB antigén csőtípusonkénti bontásával és típusonkénti összesítésével bemutat egy példát a várt eredményekre az alacsony kockázatú populációban (4. ábra).

Értelmezés alapja: TB antigén – Nil			QFT-Plus (TbI és/vagy Tb2 alapján pozitív)*	Egyaránt pozitív TbI és Tb2 (alternatív elemzés)†
NE/ml-ben	TbI	Tb2		
Pozitív	10	18	20	8
Negatív	723	715	713	725
Nem eldönthető	0	0	0	0
Specifititás (95%-os CI)	–	–	97,3% (713/733) (95,8 – 98,2)	–
Negativitási arány (95%-os 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)

*A pozitívnak ítélt értelmezés alapja a TB-antigén – Nil cső értéke > 0,35 NE/ml mindkét esetben (TbI és Tb2) vagy valamelyik TB cső esetén, hogy megfeleljen a QFT-Plus (TbI vagy Tb2) értelmezési kritériumainak.

† Az alternatív elemzés csak tájékoztatóként olvasható.

4. ábra QFT-Plus specificitása TB antigén csövenként

A TBC-fertőzés alacsony kockázatával rendelkező betegeknek 733 alanyból összesen 20 adott pozitív eredményt. Közülük mindössze 8 alanyról volt mind a Tb1, mind a Tb2 cső eredménye > 0,35 NE/ml.

Elvégezték a QFT és a QFT-Plus assay összehasonlítását az alacsony kockázatú vizsgálati csoportban, és 97,5% (715/733) teljes egyezést, valamint 98,3% (707/719) negatív százalékos egyezést kaptak.

Klinikai érzékenység

Bár az LTbI kimutatására nincs meghatározó szabványos teszt, az M. tuberculosis mikrobiológiai tenyésztése megfelelő helyettesítő módszer, mert a TBC-fertőzés a betegség szükségszerű prekuzora.

Egy multicentrikus vizsgálatot végeztek a QFT-Plus klinikai érzékenységének értékelésére 434 vizsgálati alany bevonásával, akik az aktív M. tuberculosis betegség jeleit és tüneteit mutatták és azt megerősítették tenyésztéssel és/vagy PCR-rel, és nem kaptak tuberkulózis elleni kezelést a vérvételt megelőző ≤ 14 napban. A vizsgálatot 7 független vizsgálóhelyen végezték; 3 az Amerikai Egyesült Államokban, 3 Japánban és 1 Ausztráliában volt. A QFT-Plus a GIT eszközzel került összehasonlításra.

A szenzitivitási klinikai teljesítményadatok összefoglalását vizsgálóhelyenként és országonként rétegezve az 5. táblázat mutatja be. A teljesítményi eredmények az érvényes tesztek összes számán alapulnak. A nem eldönthető eredmények gyakorisága a GIT esetében 2,3% (10/434) és a QFT-Plus esetében pedig 2,5% (11/434) volt.

Helyszín	Rész- vevők száma	Pozitív		Negatív		Nem eldönthető		Érzékenység (n/N) (95% CI)	
		QFT	QFT- Plus	QFT	QFT- Plus	QFT	QFT- Plus	QF	QFT-Plus
Egyesült Államok									
(#1) USA-5	15	13	13	2	2	0	0	86,67% (13/15) (62,12 – 96,26)	86,67% (13/15) (62,12 – 96,26)
(#2) USA-1	33	29	29	4	4	0	0	87,88% (29/33) (72,67 – 95,18)	87,88% (29/33) (72,67 – 95,18)
(#3) USA-4	5	5	5	0	0	0	0	100,0% (5/5) (56,55 – 100,0)	100,0% (5/5) (56,55 – 100,0)
Összes Amerikai Egyesült Államok	53	47	47	6	6	0	0	88,7% (47/53) (77,4 – 94,7)	88,7% (47/53) (77,4 – 94,7)
Japán									
(#4) JPN-2	76	72	67	1	3	3	6	98,63% (72/73) (92,64 – 99,76)	95,71% (67/70) (88,14 – 98,53)
(#5) JPN-3	99	97	98	2	1	0	0	97,98% (97/99) (92,93 – 99,44)	98,99% (98/99) (94,50 – 99,82)
(#6) JPN-1	177	159	157	12	15	6	5	92,98% (159/171) (88,14 – 95,94)	91,28% (157/172) (86,11 – 94,64)
Összes Japán	352	328	322	15	19	9	11	95,63% (328/343) (92,91 – 97,33)	94,43% (322/341) (91,5 – 96,4)
Ausztrália									
(#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)

5. ábra A szenzitivitási vizsgálat klinikai teljesítményének összefoglalása vizsgálóhely, ország szerint rétegezve és összesen

Megjegyzés: Az 5. táblázatban szereplő elemzés nem tartalmazza a nem eldönthető eredményeket.

A QFT-Plus érzékenysége 88,7% volt az Amerikai Egyesült Államokban, 94,43% Japánban és 100,0% Ausztráliában. A QFT-Plus összesített érzékenysége 94,09% volt (398/423). A QFT érzékenysége 88,7% volt az Amerikai Egyesült Államokban, 95,63% Japánban és 96,43% Ausztráliában. A QFT összesített érzékenysége 94,81% volt (402/424).

Az eredmények TB antigén csőtípusonkénti bontásával és típusonkénti összesítésével bemutat egy példát a várt eredményekre azonosított TBC fertőzéssel rendelkező populációban (6. ábra).

Értelmezés TB antigén alapján			
Antigén-Nil NE/ml-ben	TB1	TB2	QFT-Plus (TB1 és/vagy TB2 alapján pozitív)
Pozitív	388	397	398
Negatív	32	26	25
Nem eldönthető	14	11	11
Érzékenység- (95%-os CI)	–	–	94% (398/423) (91,4 – 96,0)
Pozitivitási arány* (95%-os CI)	92,4% (388/420) (89,4 – 94,6)	93,9% (397/423) (91,1 – 95,8)	–

*Kivéve a nem eldönthető értékeket.

6. ábra A QFT-Plus érzékenységét kiértékelő vizsgálat eredményei a TB antigéncső szerint

Elvégezték a GIT és a QFT-Plus assay összehasonlítását a tenyésztéssel igazolt aktív tuberkulózissal rendelkező csoportban (érzékenységi vizsgálati csoport), és 95,9% teljes egyezést, valamint 97,3% (391/402) pozitív százalékos egyezést kaptak.

Teljesítmény az MTB-fertőzés azonosított kockázati tényezőivel rendelkező alanyoknál (kevert kockázatu személyek)

Egy, a TBC-fertőzés kevert kockázati tényezőivel (pl. HIV-pozitivitás, aktív vagy látens TBC kezelése a kórelőzményekben, aktív tuberkulózisos esetnek való kitétség, kórházi egészségügyi dolgozói státusz stb.) rendelkező csoportban 601 személyt vizsgáltak meg a

QFT-GIT (=QFT) és a QFT-Plus teszttel egyaránt. A kockázati tényezők meghatározása standardizált felméréssel történt és az egyének nem mutattak aktív TBC-vel összefüggő tüneteket a beválogatáskor. A demográfiai adatokat és a kockázati tényezőket a 7. táblázat mutatja be.

Összes alany (601)		Számok	Százalék
Nem	Férfi	539	89,7%
	Nő	62	10,3%
Életkor (év)	Tartomány	18–70	–
	Átlag	46,7	–
BCG oltást kapott	Igen	15	2,5%
	Nem	586	97,5%
HIV pozitív vagy HTLV vírusokra pozitívan tesztelt	Igen	12	2,0%
	Nem	589	98%
Korábban már diagnosztizáltak aktív tuberkulózissal	Igen	11	1,8%
	Nem	590	98,2%
Pozitív tuberkulin bőrtesztet (TST)/Mantoux-tesztet adott tuberkulózisra	Igen	47	7,8%
	Nem	554	92,2%
Valaha már kezelték aktív vagy látens tuberkulózis miatt	Igen	35	5,8%
	Nem	566	94,2%
Élt, dolgozott vagy önkénteskedett (> 1 hónapig) börtönben vagy fogdában	Igen	373	62,1%
	Nem	228	37,9%
Élt, dolgozott vagy önkénteskedett (> 1 hónapig) hajléktalanszállón	Igen	525	87,4%
	Nem	76	12,6%
Egészségügyi dolgozó	Igen	8	1,3%
	Nem	593	98,7%
Szoros kontaktja aktív tuberkulózissal vagy annak gyanújával rendelkező személynek	Igen	9	1,5%
	Nem	592	98,5%

7. ábra Demográfiai adatok és a TBC-fertőzés kockázatával összefüggő tényezők egy kevert csoportban

Ebben a populációban 601-ből 68 alany (11,3%) adott pozitív QFT-Plus eredményt. A 68 QFT-Plus pozitív alanyból 62 beteg volt pozitív mind a TB1, mind a TB2 csővek alapján, 2 beteg volt pozitív csak a TB1 alapján, és 4 volt pozitív csak a TB2 alapján. Nem tapasztaltak nem eldönthető eredményeket (0/601).

QFT		Pozitív (+)	Negatív (-)	Összesen
QFT-Plus	Pozitív (+)	63	5*	68
	Negatív (-)	1*	532	533
	Összesen	64	537	601

*Mind a 6 ellentmondásos minta IFN- γ szintje közel esett a TB antigéncsovek assay küszöbértékéhez.

8. ábra Teljesítmény-összegzés: A QFT-Plus és a QFT teljesítményének összehasonlító összefoglalása a látens TBC-fertőzés ismert kockázati tényezőivel rendelkező alanyoknál

A QFT és QFT-Plus közötti pozitív százalékos egyezés (PPA) és negatív százalékos egyezés (NPA) az alábbiak szerint alakult:

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

A 8. táblázat bemutatja a QFT-Plus teljesítményét a QFT teszttel összehasonlítva BCG oltással rendelkező vizsgálati alanyoknál.

QFT		Pozitív (+)	Negatív (-)	Összesen
QFT-Plus	Pozitív (+)	66	5	71
	Negatív (-)	3	268	271
	Összesen	69	273	342*

* Az érzékenységi vizsgálat két alanyát nem eldönthető eredmény miatt kizárták az elemzésből

9. ábra A QFT-Plus teljesítménye a QFT teszttel összehasonlítva BCG oltást kapott vizsgálati alanyoknál (kombinált adatok az érzékenységi, a specificitási és az LTBI vizsgálati alanyoktól)

A PPA és az NPA a következőképpen alakult:

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

A rendszerező irodalmi áttekintő közleményen, olyan klinikai teljesítmény indikátorokkal, mint az érzékenységet, specificitást, pozitív százalékos egyezést (PPA), negatív százalékos egyezést (NPA) alkalmazó klinikai teljesítmény tanulmányokon, összehasonlítva más IGRA eszközökkel, és a (publikált) tapasztalat növelése rutin diagnosztikus tesztléssel bizonyította a klinikai teljesítményt. A fenti források értékelése azt mutatta, hogy a QFT-Plus klinikai teljesítménye megfelel a Rendeltetésszerű használatnak.

6.4 Más forrásból származó teljesítményadatok, ha alkalmazható	Nem alkalmazható
6.5 A teljesítmény és biztonságosság teljes összefoglalója	<p>A biztonságossággal összefüggésben az összes előny-kockázat értékelés rendszerező irodalmi és adatbázis áttekintéseken, kockázatértékelési tevékenységeken (orvosi kockázatértékelés, gyártási és felhasználói kockázatértékelés), a QIAGEN által elvégzett vigilancia tevékenységen alapul, valamint a rutin diagnosztikai tesztelés miatt növekedett tapasztalat támogatja a megfelelő előny-kockázat arány kialakítását a QFT-Plus teszthez és az megfelel a tudomány jelen állásának.</p>
6.6 Folyamatban lévő vagy tervezett forgalomba hozatal utáni teljesítmény utánkötése	<p>Az elérhető analitikai és klinikai adatok mennyisége és érvényessége miatt jelenleg nincs nyitott kérdés a QFT-Plus eszközzel kapcsolatban. Az összegyűjtött bizonyítékok azt mutatják, hogy a QFT-Plus teszt megfelel a teljesítményértékelés követelményeinek, az assay biztonságosnak és hatékonynak tekinthető a célfelhasználó számára, és elfogadható a maradványkockázat, mindezt abból következtettük, hogy nincs szükség forgalomba hozatal utáni nyomon követésre jelenleg ennél az eszköznél.</p> <p>A QIAGEN megvalósít és fenntart olyan felügyeleti programokat, amelyek rutinszerűen monitorozzák a termék klinikai teljesítményét és biztonságosságát. Ez a biztonságossági, teljesítmény és tudományos adatok proaktív gyűjtését és értékelését jelenti, valamint az előny-kockázat arány újraértékelését. A forgalomba hozatali adatok több helyről kerülnek begyűjtésre, mint például az eszköz rutinszerű használatának klinikai tapasztalatai, a felhasználók/forgalmazók/importőrök visszajelzései, tendenciák, a vonatkozó publikált technikai és tudományos irodalom szűrése vagy minőségi adatok. Továbbá a biztonságossági és nemkívánatos események jelentéseinek értékelése.</p>
7. Metrológiai adatok visszavezethetősége	
7.1 A mérés egységének magyarázata, ha alkalmazható	Az információk és utasítások, amelyeket a gyártó rendelkezésre bocsát a célfelhasználó számára könnyen megérthető és alkalmazható, hogy az eszköz által

	<p>biztosított eredményeket helyesen értelmezze és elkerülje a megtévesztő információkat.</p> <p>A nyers adatok elemzése és az eredmények kiszámítása a QFT-Plus Analysis Software elemzőszoftverrel végezhető el. Ez a www.QuantiFERON.com weboldalon érhető el. Ügyeljen rá, hogy a QFT-Plus Analysis Software legfrissebb verzióját használja.</p> <p>A szoftver elvégzi az assay minőség-ellenőrzését, létrehozza a standard görbét és kiszámítja az egyes alanyok teszteredményét.</p> <p>A szoftver a 10 NE/ml-nél nagyobb koncentrációkat „> 10” értékkel leletezi, mivel az ilyen koncentrációk meghaladják az ELISA assay validált lineáris tartományát.</p> <p>A QFT-Plus Analysis Software alkalmazása helyett az eredmények az alábbi módszerrel is megállapíthatók.</p> <p><u>A standard görbe létrehozása és a minták értékének meghatározása</u></p> <p>QFT-Plus Analysis Software használata nélkül</p> <p>A standard görbe felvételéhez és a minták NE/ml értékének meghatározásához táblázatkezelő program, például Microsoft® Excel® szükséges, ha nem használják a QFT-Plus elemzőszoftvert.</p> <p>Táblázatkezelő használata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Határozza meg minden lemezen a standardok párhuzamosainak átlagos OD-értékeit. 2. Szerkesszen egy $\log(e) - \log(e)$ standard görbét, amely az átlag OD $\log(e)$ értékét ábrázolja (y tengely) a standardok NE/ml-ben kifejezett IFN-γ koncentrációja $\log(e)$ értékének függvényében (x tengely), kihagyva a számításból a nullstandardot. Számítsa ki regresszióanalízissel a standardgörbe legjobban illeszkedő vonalát. 3. Állapítsa meg a standard görbe segítségével az egyes vizsgált plazmaminták IFN-γ koncentrációját (NE/ml) a hozzájuk tartozó OD értékből. 4. Ezeket a számításokat a mikrolemez-olvasóhoz tartozó szoftvercsomagokkal, valamint
--	--

	<p>hagyományos táblázatkezelő vagy statisztikai szoftverekkel (például Microsoft Excel) is el lehet végezni. Ajánlott ezeket a csomagokat használni a regresszióanalízis, valamint a standardokra vonatkozó variációs koefficiens (%CV) és a standard görbe korrelációs együtthatójának (r) kiszámításához.</p> <p>A TB1, a TB2 és Mitogen cső IFN-γ értékéből (NE/ml) a háttér korigálása érdekében ki kell vonni a megfelelő Nil kontrollal kapott NE/ml értéket. Ezeket a korigált értékeket kell felhasználni a teszteredmények értelmezéséhez.</p> <p><u>A teszt minőség-ellenőrzése</u> A teszteredmények pontossága a standard görbe pontosságától függ. Ezért a mintaeredmények értelmezését megelőzően ellenőrizni kell a standardokból származó eredményeket.</p> <p>Az ELISA teszt érvényességének feltételei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az 1. standardra vonatkozó OD átlagnak $\geq 0,600$ értékűnek kell lennie. • Az 1. és 2. standard ismételt értékéhez tartozó $\%CV \leq 15\%$. • A 3. és 4. standard párhuzamosainak OD értéke nem mutathat $0,040$ optikai denzitási egységnél nagyobb szórást az átlagértéktől. • A standardok átlagos abszorpciós értékéből számított korrelációs együtthatónak (r) $\geq 0,98$ értékűnek kell lennie. • Ha a fenti követelmények nem teljesülnek, akkor a teszt érvénytelen, és meg kell ismételni. • A nullstandardhoz (Green hígító) tartozó átlag OD-érték $\leq 0,150$ lehet. Ha az átlag OD-érték $> 0,150$, akkor felül kell vizsgálni a lemezmosási eljárást. <p>A QFT-Plus Analysis Software kiszámolja ezeket a minőség-ellenőrzési paramétereket, és jelentést készít róluk.</p>
<p>7.2 A gyártó által a készülék kalibrálásához használt magasabb szintű referencia anyagok és/vagy referencia mérési eljárások</p>	<p>A QFT-Plus ELISA teszt rekombináns humán IFN-γ standardot használ, amelyet referencia IFN-γ készítményhez képest vizsgáltak (NIH ref.: Gxg01-902-535).</p>

8. Javasolt profil és képzés a felhasználók számára

8.1 Javasolt profil és képzés a felhasználók számára

A kit szakemberek általi használatra készült.

A terméket kizárólag olyan személyek használhatják, akik célzott eligazításban és helyes laboratóriumi gyakorlat képzésben részesültek, illetve ismerik ezt a technológiát.

A terméket kizárólag olyan személyek használhatják, akik célzott eligazításban és helyes laboratóriumi gyakorlat képzésben részesültek, illetve akik teljesítették az erre az assay-re vonatkozó képzést.

Átdolgozási előzmények

SSP Átdolgozás száma	Kiállítás dátuma	A leírás módosítása	Az átdolgozást bejelentett szervezet validálta
01	2023. február	A dokumentumok megőrzése	<input checked="" type="checkbox"/> Igen A validálás nyelve: Magyar <input type="checkbox"/> Nem (csak a C osztályra alkalmazható (IVDR, 48. (7)) cikke, amelyre az SSP-t a bejelentett szervezet még nem validálta)
02	2024. február	Új sablonra való átvitel az MDCG 2022-9 szerint.	<input checked="" type="checkbox"/> Igen A validálás nyelve: Magyar <input type="checkbox"/> Nem (csak a C osztályra alkalmazható (IVDR, 48. (7)) cikke, amelyre az SSP-t a bejelentett szervezet még nem validálta)