



Quantum Blue[®] Infliximab

Ilościowy Test
przepływu bocznego

Do diagnostyki *in vitro*

LF-TLIF25	25 testów
LF-TLIF10	10 testów

Data wydania: 2023-02-20
Wersja A6

 **Producent**

BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch, Szwajcaria
Tel.: +41 61 487 12 12
Faks: +41 61 487 12 34
info@buhlmannlabs.ch

PRZEZNACZENIE

Quantum Blue® Infliximab to immunologiczny test przepływowy do diagnostyki *in vitro* do ilościowego oznaczania minimalnych poziomów infliksymabu w próbkach surowicy. Test służy jako pomoc w terapeutycznym monitorowaniu leków u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit NZJ (ang. Inflammatory bowel disease; IBD) w trakcie terapii infliksymabem w połączeniu z wynikami badań klinicznych i laboratoryjnych. Quantum Blue® Infliximab jest połączony z czytnikiem Quantum Blue® Reader.

Tylko do użytku laboratoryjnego.

ZASADA DZIAŁANIA TESTU

Niniejszy test pozwala na selektywny pomiar infliksymabu za pomocą immunologicznego testu podwójnego wiązania typu „kanapkowego” (ang. sandwich immunoassay). Rekombinowany czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α) sprzężony jest ze złotem koloidalnym. Podczas aplikowania odpowiednio przygotowanej próbki na kasetki testowe z płytki do systemu reakcyjnego uwalniany jest koniugat. Obecny w próbce infliksymab wiąże się z koniugatem. Wysoce specyficzne względem analitu przeciwciała monoklonalne są zdeponowane na membranie testowej i wychwytyują kompleks koniugatu i analitu infliksymabu, co w rezultacie powoduje zabarwienie linii testowej (T). Pozostały niezwiązany koniugat TNF α wiąże się w obrębie linii kontrolnej (C). Intensywność sygnału linii testowej (T) oraz linii kontrolnej (C) są mierzone ilościowo za pomocą czytnika Quantum Blue® Reader.

DOSTARCZONE ODCZYNNIKI I ICH PRZYGOTOWANIE

Odczynniki	Ilość		Kod produktu	Komentarz
	LF-TLIF25	LF-TLIF10		
Kasetki testowe	25 sztuk	10 sztuk	B-LFTLIF-TC	Próżniowo zamknięte w woreczkach foliowych
Bufor rozcieńczający	1 butelka 10 mL	1 butelka 10 mL	B-LFTLIF-CB	Gotowy do użycia
Kontrole Niska* / Wysoka*	2 fiołki 0.5 mL	2 fiołki 0.5 mL	B-LFTLIF-CONSET	Gotowy do użycia
Karta RFID	1 sztuka	1 sztuka	B-LFTLIF-RCC	Biała plastikowa karta RFID
Karta RFID	1 sztuka	1 sztuka	B-LFTLIF-RCC15	Zielona plastikowa karta RFID
Karta Kodu kreskowego	1 sztuka	1 sztuka	B-LFTLIF-BCC	Plastikowa karta kodu kreskowego 2D

Tabela 1

* Kontrole z odpowiednim numerem partii zawierają określoną ilość infliksymabu. Rzeczywiste wartości stężeń umieszczone są w dodatkowym arkuszu danych QC.

SPRAWDZENIE ZESTAWU TESTOWEGO

Produkty BÜHLMANN zostały wyprodukowane z najwyższą starannością i dołożono wszelkich starań, aby

zapewnić kompletność zestawu testowego oraz prawidłowe jego działanie. Niemniej jednak radzimy zweryfikować zestaw testowy pod kątem stanu kasety testowej i jej torebki w oparciu o następujące kryteria:

- Termin ważności
- Nienaruszony stan torebki (np. brak jakiegokolwiek perforacji, która mogłaby być spowodowana niewłaściwą obsługą).
- Nienaruszony stan kasetki testowej (np. brak rys na membranie analitycznej).

Jeżeli jedna z kaset testowych nie spełnia powyższych kryteriów, należy użyć innej kasety testowej.

PRZECHOWYWANIE I TRWAŁOŚĆ ODCZYNNIKÓW

Zamknięte odczynniki	
Przechowywać w temperaturze 2-8 °C. Nie używać odczynników po upływie daty ważności wydrukowanej na etykietach.	
Otwarte odczynniki	
Kasetki testowe	Kasetki testowe wyjęte z torebki foliowej należy zużyć w ciągu 4 godzin.
Bufor rozcieńczający	Po otwarciu przechowywać do 6 miesięcy w temperaturze 2-8 °C.
Kontrole Niska / Wysoka	Po otwarciu przechowywać do 6 miesięcy w temperaturze 2-8 °C.

Tabela 2

NIEZBĘDNE MATERIAŁY, KTÓRE NIE ZOSTAŁY DOSTARCZONE

- Wytrząsarka Vortex
- Czasomierz (opcjonalny)
- Automatyczne pipety z jednorazowymi końcówkami: 10-100 μ L i 100-1000 μ L
- Probówki typu Eppendorf (lub równorzędne) do rozcieńczania próbek surowicy
- Czytnik Quantum Blue® Reader dostępny u BÜHLMANN (kod produktu: BI-POCTR-ABS)
- Jednorazowe rękawiczki oraz fartuch laboratoryjny

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Środki ostrożności

- Żaden z odczynników tego zestawu nie zawiera składników pochodzenia ludzkiego.
- Próbki pacjentów powinny być traktowane jako potencjalnie zakaźny materiał biologiczny. W związku z tym bezwzględnie wymagane jest użycie odpowiednich środków ostrożności zgodnych z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP).
- Kontrole i bufor rozcieńczający znajdujące się w zestawie zawierają składniki sklasyfikowane zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008: chlorowodorek 2-metylo-4-izotiazolin-3-onu (stęż. $\geq 0,0015\%$), z tego względu odczynniki mogą powodować alergiczne reakcje skórne (H317).
- Unikać kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu, natychmiast przemyć dużą ilością wody; w przeciwnym razie może wystąpić podrażnienie.

- Utylizacja nieużytych odczynników powinna odbywać się zgodnie z lokalnymi i ogólnokrajowymi przepisami.

Techniczne środki ostrożności

Elementy zestawu

- Test należy przeprowadzić w temperaturze pokojowej (20-26 °C).
- Przed rozpoczęciem testu należy ogrzać odczynniki i badane próbki aż do osiągnięcia temperatury pokojowej (20-26 °C).
- Przed wykonaniem testu należy wyjąć kasetkę testową z worka foliowego w celu osiągnięcia temperatury pokojowej (20-26 °C) przez co najmniej 2 minuty. Kasetki testowe wyjęte z worka foliowego należy zużyć w ciągu 4 godzin.
- Przed użyciem odczynników należy je dobrze wymieszać (np. za pomocą vortexu).
- Nie należy stosować odczynników po upływie terminu ich ważności, który umieszczony jest na opakowaniu.
- Nie mieszać odczynników o różnym numerze partii.
- Nie demontować kasetek testowych.
- Kasetki testowe nie mogą być używane powtórnie.
- Należy ostrożnie obchodzić się z kasetkami testowymi. Nie zanieczyszczać dołka do nałożenia próbki oraz okienka testowego poprzez kontakt ze skórą, innymi płynami itd. (Ryc. 1).
- Podczas wykonywania testu konieczne jest płaskie i poziome położenie kasetki testowej.

Procedura testowa

- Przed rozpoczęciem testu należy uważnie przeczytać instrukcję. Wydajność testu zostanie zaburzona w przypadku nieprawidłowego rozcieńczenia oraz stosowania i przechowywania w warunkach innych niż określone w niniejszej instrukcji.
- Należy pamiętać, że istnieją dwie generacje czytników: Quantum Blue® Reader 2. generacji z numerami seryjnymi od 1000 do 3000 (QB2) oraz Quantum Blue® Reader 3. generacji z numerami seryjnymi powyżej 3000 (QB3G).
- QB2 musi być włączony i zaprogramowany do testu Quantum Blue® Infliximab. Przed rozpoczęciem testu (patrz instrukcja czytnika Quantum Blue® Reader) wczytaj metodę testu za pomocą karty chipowej RFID (B-LFTLIF-RCC lub B-LFTLIF-RCC15),
- QB3G musi być włączony i zaprogramowany do testu Quantum Blue® Infliximab za pomocą karty z kodem kreskowym (B-LFTLIF-BCC) lub wybierając z menu testu (tylko tryb Fast Track). Więcej informacji można znaleźć w instrukcji czytnika Quantum Blue® Reader.
- Należy użyć kartę chipową RFID (QB2)/ karty z kodem kreskowym (QB3G), aby zmienić parametry testu specyficzne dla partii.
- Niewłaściwe postępowanie z próbkami pacjentów może wpływać na otrzymanie niedokładnych wyników.
- Rozcieńczone próbki powinny być przechowywane w temperaturze 2-8 °C i mierzone w ciągu 24 godzin. Rozcieńczone próbki nie mogą być przechowywane przez dłuższy czas.

- Próbki powyżej 20 µg/mL (do 183,6 µg/mL) można dodatkowo rozcieńczyć 1:10 w buforze rozcieńczającym (łącznie 1:200) w celu uzyskania wyników mieszczących się w zakresie pomiarowym testu.

POBIERANIE PRÓBEK I ICH PRZECHOWYWANIE

Unikając hemolizy, pobrać próbkę do niezawierającej żadnych dodatków probówki próżniowej. Wykonaj separację surowicy w sposób określony przez producenta. Przenieś surowicę. Nierozcieńczone próbki surowicy mogą być przechowywane bez chłodzenia (w temperaturze do 28 °C) lub w temperaturze 2-8 °C przez okres do 10 dni. Dłuższe przechowywanie surowicy wymaga zamrożenia w temperaturze ≤-20 °C. Próbki te są stabilne przez co najmniej 21 miesięcy w temperaturze ≤-20 °C.

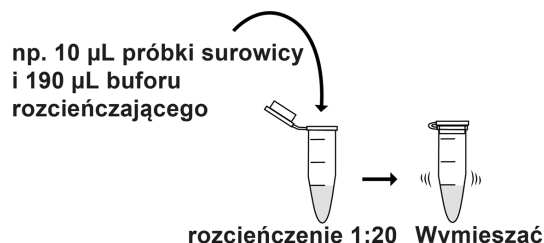
PROCEDURA WYKONANIA TESTU

Do wykonania testu należy używać wyłącznie odczynników, które wcześniej zostały doprowadzone do temperatury pokojowej (20-26 °C). Przed rozpoczęciem testu, kasetę testową należy wyjąć z foliowego worka.

Procedura wykonania testu składa się z dwóch etapów:

1. Rozcieńczanie próbek surowicy z buforem rozcieńczającym

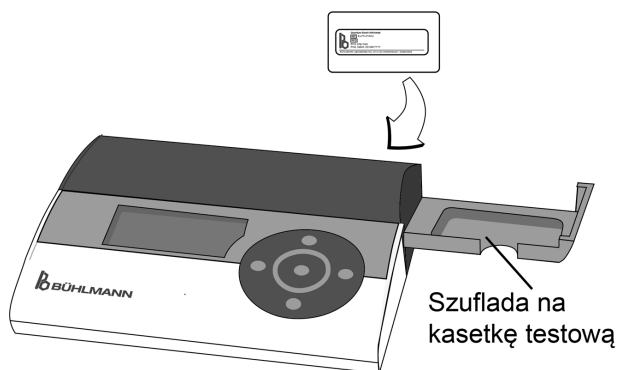
Przed pomiarem w osobnej probówce należy rozcieńczyć próbkę surowicy z z buforem rozcieńczającym (kod opakowania: B-LFTLIFCB) w stosunku 1:20 (np. 10 µL próbki surowicy i 190 µL buforu rozcieńczającego). Wymieszać składniki poprzez worteksowanie, pipetowanie lub wytrząsanie.



2. Procedura i odczyt testu przepływu bocznego

QB2

Dwie alternatywne metody pomiaru mogą zostać wczytane z odpowiednich kart: B-LFTLIF-RCC15 (z wewnętrznym zegarem) lub B-LFTLIF-RCC (bez wewnętrznego zegara). Wybierz jedną z kart chipowych RFID przed rozpoczęciem eksperymentów. Wczytaj metodę testową z karty chipowej RFID do czytnika Quantum Blue® Reader.



QB3G

Dostępne są dwa różne tryby pracy do pomiaru próbek za pomocą QB3G: tryb szybkiego pomiaru lub tryb awaryjny. Przed przystąpieniem do wykonywania testu prosimy o informację, w jakim trybie pracy pracuje Państwa czytnik. Metodę testu można wczytać z karty z kodem kreskowym (tryb Fast Track i Fail Safe) lub, jeśli była wcześniej używana, należy wybrać z menu testu (tylko tryb Fast Track). Pomiar można wykonywać z wbudowanym zegarem lub bez niego w trybie Fast Track. Pomiar w trybie awaryjnym mogą być wykonywane tylko z wewnętrznym zegarem. Postępuj zgodnie z instrukcjami wyświetlanymi na ekranie QB3G. Możesz również zapoznać się z szybkimi przewodnikami QB3G dotyczącymi trybu Fast Track i Fail Safe Mode.



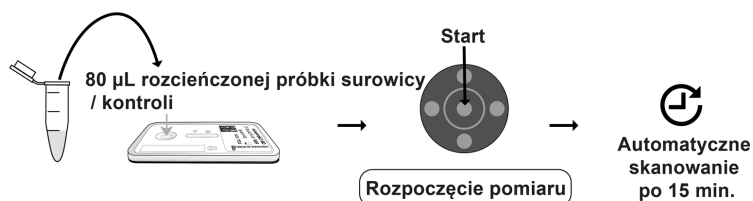
2.1. Metoda z wewnętrznym zegarem

QB2: użyj zielonej karty chipowej RFID B-LFTLIF-RCC15
QB3G (tryb szybkiej ścieżki ang. Fast Track Mode): gdy QB3G poprosi o pominięcie czasu inkubacji, wybierz „NO” (Nie)

QB3G (tryb awaryjny ang. Fail Safe Mode): ustawienie domyślne

- Rozpakuj kasetkę testową. Pozostaw kasetkę testową do zrównoważenia w środowisku laboratoryjnym przez co najmniej 2 minuty.
- Dodaj 80 µL rozcieńczonej próbki surowicy do portu ładowania próbki w kasetce testowej (rysunek 1D).
- Włóż kasetkę testową do uchwytu na kasetkę testową czytnika Quantum Blue® Reader.
- Zamknij uchwyt kasetki testowej i rozpocznij pomiar, naciskając przycisk start na QB2 lub opcję „Start Measurement” (Rozpocznij pomiar) na QB3G.

- Skanowanie rozpocznie się automatycznie po 15 minutach.
- Dla kontroli o niskim/wysokim poziomie: Powtórz krok 2.1, używając 80 µL kontroli zamiast rozcieńczonej surowicy.



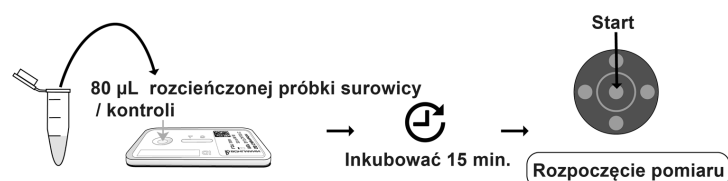
2.2. Metoda bez wewnętrznego zegara

QB2: Użyj białej karty chipowej RFID B-LFTLIF-RCC

QB3G (tryb szybkiej ścieżki ang. Fast Track Mode): gdy QB3G poprosi o pominięcie czasu inkubacji, wybierz „YES” (Tak)

QB3G (tryb awaryjny ang. Fail Safe Mode): opcja niedostępna

- Rozpakuj kasetkę testową. Pozostaw kasetkę testową, w celu doprowadzenia do temperatury pokojowej przez co najmniej 2 minuty.
- Dodaj 80 µL rozcieńczonej próbki surowicy do portu ładowania próbki w kasetce testowej (rysunek 1D).
- Inkubuj przez 15 ± 1 minutę (ustaw zegar ręcznie).
- Włóż kasetkę testową do uchwytu na kasetkę testową czytnika Quantum Blue® Reader.
- Natychmiast zeskanuj kasetkę testową czytnikiem Quantum Blue® Reader, naciskając przycisk start na QB2 lub opcję „Start Measurement” (Rozpocznij pomiar) na QB3G.
- W przypadku kontroli o niskim/wysokim poziomie: Powtórz krok 2.2, używając 80 µL kontroli zamiast rozcieńczonej surowicy.



Uwaga: Proszę zapoznać się z instrukcją obsługi czytnika Quantum Blue® Reader w celu zaznajomienia się z podstawowymi funkcjami inicjowania i obsługi sprzętu. Istotny jest zwłaszcza sposób wyboru metody badań oraz wczytywania parametrów partii produktu przy pomocy karty RFID (QB2) / karta z kodem kreskowym (QB3G) w czytniku Quantum Blue® Reader. Należy upewnić się, że kasetka testowa została prawidłowo umieszczona w czytniku (tj. okienkiem odczytu w kierunku czytnika) (Ryc. 1D)

KONTROLA JAKOŚCI

- Jeżeli dokładność testu nie koreluje ze zdefiniowanymi standardami parametrów pomiaru, a wyniki powtórzenia oznaczenia wykluczają błędy techniczne, należy sprawdzić następujące kwestie: i) pipetę, urządzenie do kontrolowania temperatury i pomiaru czasu ii) datę ważności odczynników iii) warunki przechowywania i inkubacji.

- Wynik auto-testu wykonywanego przez czytnik Quantum Blue® Reader po uruchomieniu musi być prawidłowy.

STANDARYZACJA I ZGODNOŚĆ METROLOGICZNA

- Wartości kalibratorów dla krzywej kalibracyjnej przypisano zgodnie z wartościami protokołu (ref. 1). Kalibratory zawierają infliksymab w ludzkiej surowicy.
- Quantum Blue® Infliximab jest standaryzowany względem międzynarodowego standardu WHO dla infliksymabu (kod NIBSC: 16/170). Wartość materiału odniesienia jest przekazywana do kalibratorów produktu, co pozwala na generowanie wyników badań zgodnych ze standardem. 95% przedział ufności łącznej niepewności kalibratorów produktu jest niższy niż 20%, łącznej niepewności kontroli jest niższa niż 25%.
- Czytnik Quantum Blue® Reader oblicza stężenie infliksymabu wykorzystując krzywą wzorcową dla kalibratorów o określonych numerach partii. Zakres testu mieści się w granicy od 0,4 do 20 µg/mL.

WALIDACJA WYNIKÓW

- Dla uznania oznaczenia za poprawne na kasetkach zawsze widoczna powinna być linia kontrolna, której pozycja oznaczona jest literą „C” (Ryc. 1A i 1B). Jest ona używana wyłącznie jako kontrola i nie może być ona wykorzystana do interpretacji linii testowej (T). W przypadku gdy linia testowa (T) jest niewykrywalna po upływie 15 minut inkubacji (Ryc. 1A) oznacza to, że stężenie infliksymabu w próbce surowicy jest poniżej granicy wykrywalności. Jeśli linia testowa (T) jest wykrywalna po 15 minutach czasu inkubacji (Ryc. 1B), stężenie infliksymabu obecne w próbce surowicy jest obliczane przez Quantum Blue® Reader.
- Jeżeli po upływie 15 minut inkubacji widoczna jest tylko linia testowa (T) (Ryc. 1C), wynik testu jest nieważny i test Quantum Blue® Infliximab należy powtórzyć przy użyciu nowej kasetki testowej.
- Jeżeli po upływie 15 minut inkubacji niewykrywalna jest linia kontrolna (C) i linia testowa (T) (Ryc. 1D), wynik testu jest nieważny i test Quantum Blue® Infliximab należy powtórzyć przy użyciu nowej kasetki testowej.
- Czytnik Quantum Blue® Reader umożliwia wykonanie ilościowej oceny linii testowej (T) oraz linii kontrolnej (C) i przeprowadza dodatkową weryfikację linii kontrolnej (C). Jeżeli intensywność linii kontrolnej (C) po 15 minutach inkubacji jest mniejsza od wartości progowej, wynik testu jest nieważny i test Quantum Blue® Infliximab należy powtórzyć przy użyciu nowej kasetki testowej.

OGRANICZENIA

- Odczynniki w niniejszym zestawie zostały zoptymalizowane dla pomiaru stężenia infliksymabu w rozcieńczonych próbkach surowicy.
- Próbkę od pacjentów, którzy zmienili leczenie z certolizumabu (Cimzia®) nie powinny być testowane bezpośrednio za pomocą Quantum Blue® Infliximab, ponieważ może wystąpić reaktywność krzyżowa. Pozwól, aby poziomy minimalne certolizumabu (Cimzia®) spadły co najmniej poniżej 1,7 µg/mL.

- Wyniki testu Quantum Blue® Infliximab należy interpretować w połączeniu z innymi wynikami badań klinicznych i laboratoryjnych. Mogą one obejmować określenie aktywności choroby NZJ, obecność przeciwciał przeciwleukowych, a także informacje o przestrzeganiu terapii przez pacjenta (ref. 2).
- Minimalne poziomy infliksymabu pomiędzy 3 a 7 µg/mL mieszczą się w zakresie okna terapeutycznego dla najlepszej skuteczności leczenia (ref. 2, 6). Jednak optymalne poziomy minimalne mogą być indywidualne i mogą się różnić w zależności od celu leczenia, a także fenotypu choroby (ref. 2).

OCZEKIWANE WYNIKI

Oznaczenie minimalnego stężenia terapeutycznego infliksymabu w próbkach surowicy może wspierać monitorowanie leczenia i wiąże się z poprawą wyników klinicznych u pacjentów z NZJ (ref. 3-8).

Wartości poniżej 3 µg/mL

Subterapeutyczne stężenie infliksymabu w surowicy sugerują niepowodzenie farmakokinetyczne. Należy rozważyć dostosowanie terapii, biorąc po uwagę dostępne wyniki kliniczne i laboratoryjne (ref. 2,3).

Wartości między 3 – 7 µg/mL

Minimalne stężenie terapeutyczne infliksymabu mogą służyć jako wskazanie do kontynuacji terapii dotychczasową dawką u pacjentów z remisją choroby NZJ (ref 2, 3).

Wartości powyżej 7 µg/mL

Minimalne stężenie supraterapeutyczne infliksymabu mogą służyć jako wskazanie do zmniejszenia dawki w połączeniu z obrazem klinicznym u pacjentów z remisją choroby NZJ (ref 2). Wykazano, że zmniejszenie dawki w celu osiągnięcia optymalnego okna terapeutycznego (3-7 µg/mL) nie ma wpływu na wartości CRP ani na wyniki Harveya Bradshawa lub Mayo odpowiednio u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ref. 3).

CHARAKTERYSTYKA WYDAJNOŚCI

Poniższe parametry wydajności zostały ustalone dla czytnika Quantum Blue® Reader 2. generacji i zostały zweryfikowane na czytniku Quantum Blue® 3. Reader generacji.

Podane charakterystyki wydajności dotyczą obu generacji czytników.

Porównanie metod

Odchylenie przy 3 µg/mL: -0,7% (95% CI: -6,9% – 3,1%)

Odchylenie przy 7 µg/mL: -3,8% (95% CI: -8,3% – -0,7%)

Badanie porównawcze metod przeprowadzono zgodnie z wytycznymi CLSI EP09-A3. Sto dziesięć (110) próbek klinicznych zmierzono w trzech powtórzeniach przy użyciu dwóch partii kasetek testowych Quantum Blue® Infliximab w ciągu trzech dni. Wartości referencyjne, z końcowym przedziałem stężenia 1,2 – 22,2 µg/mL, ustalono za pomocą dostępnego na rynku testu infliximab ELISA (ref. 9). Błąd systematyczny określono za pomocą analizy regresji liniowej Passinga-Babloka. Wyniki podsumowano na rycinie 2.

Odzysk: 83 – 100%

Do sześciu próbek klinicznych, w tym stężeń infliksymabu w pobliżu klinicznych punktów decyzyjnych, dodano 3,2 µg/mL infliksymabu w materiale kalibracyjnym opartym na surowicy. Do próbek "baseline" dodano odpowiednią objętość próbki wolnej od analitu. Próbkę "baseline" i "baseline+spike" mierzono w dziesięciu powtórzeniach przy użyciu jednej partii odczynników. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Powtarzalność: 16,3 – 25,0%

Precyzja wewnątrzlaboratoryjna: 18,5 – 25,3%

Powtarzalność i precyzję wewnątrzlaboratoryjną ustalono zgodnie z wytycznymi CLSI EP05-A3 przy użyciu standardowego projektu badania 20 dni x 2 przebiegi x 2 powtórzenia. Przebadano siedem połączonych próbek surowicy pacjentów ze stężeniami infliksymabu obejmującymi zakres pomiarowy testu i kliniczne punkty decyzyjne. Wyniki podsumowano w tabeli 4.

Odtwarzalność: 22,6 – 29,3%

Odtwarzalność ustalono zgodnie z wytycznymi CLSI EP05-A3, wykonując pomiary przy użyciu 3 operatorów x 3 przyrządy/partie x 5 dni x 5 powtórzeń projektu badania. Przebadano siedem połączonych próbek surowicy pacjentów ze stężeniami infliksymabu obejmującymi zakres pomiarowy testu i kliniczne punkty decyzyjne. Wyniki podsumowano w tabeli 5.

Granica wykrywalności (ang. Limit of Detection; LoD): <0,21 µg/mL infliksymabu

LoD ustalono zgodnie z wytycznymi CLSI EP17-A2 i przy proporcji wyników fałszywie dodatnich (α) poniżej 5% i fałszywie ujemnych (β) poniżej 5% na podstawie 120 oznaczeń, 60 oznaczeń ślepej próby i 60 powtórzeń niskiego stężenia; i **LoB <0,10 µg/mL**.

Dolna granica oznaczalności (LLoQ): 0,32 µg/mL

Górna granica oznaczalności (ULoQ): 22,7 µg/mL

LLoQ i ULoQ zostały ustalone zgodnie z wytycznymi CLSI EP17-A2 na podstawie 60 oznaczeń i celu względnego całkowitego błędu 30,0%.

Zakres liniowości: 0,14 – 20,37 µg/mL

Zakres liniowości (dodatkowe rozcieńczenie): 2,6 – 183,6 µg/mL

Zakres liniowości testu Quantum Blue® Infliximab został określony zgodnie z wytycznymi CLSI EP06-A. Ocenie poddano zarówno próbki przygotowane według procedury standardowej, jak i próbki dodatkowo rozcieńczone 1:10 w buforze rozcieńczającym. Zakres liniowości zdefiniowano jako przedział poziomów stężeń, w którym współczynniki dopasowania drugiego i trzeciego rzędu określono jako nieistotne. Wyniki dla jednej partii kasetki testowej dla procedury standardowej przedstawiono na rycinie 3.

Wysoka dawka „efekt haka“

Próbki przekraczające zakres pomiarowy o stężeniach do 200 µg/mL będą poprawnie oznaczone jako powyżej 20 µg/mL.

Leki biopodobne

Test Quantum Blue® Infliximab w szczególności rozpoznaje oryginalny lek infliksymab (Remicade®), a także biopodobne do infliksymabu, CT-P13 (Remsima®; Inflectra®) (ref. 10), SB2 (FLIXABI®) (ref. 11) i GP1111 (Zessly®), w surowicy. Odzysk wartości Zessly® w porównaniu z wartościami oczekiwanymi, opartymi na oznaczeniu stężenia leków IgG i współczynnika rozcieńczenia w surowicy ujemnej, wyniósł od 89,5% do 102,5%.

Reaktywność krzyżowa

Surowica wzbogacona blokerami TNF α , takimi jak adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®) i certolizumab (Cimzia®) do 100 µg/mL dała odczyt poniżej granicy próby ślepej.

SUBSTANCJE INTERFERUJĄCE

Wrażliwość testu Quantum Blue® Infliximab na substancje interferujące oceniono zgodnie z zatwierdzoną przez CLSI wytyczną EP07-A2. Substancje interferujące badano w stężeniach trzykrotnie wyższych niż te zgłaszane lub oczekiwane w próbkach klinicznych lub w stężeniach zalecanych w wytycznych CLSI EP07-A2. Za interferencje uznano interferencje przekraczające 30%.

Rozdział Wewnątrz-klasowy

Blokery TNF α testowano w stężeniach trzykrotnie przekraczających najniższe, zalecane minimalne poziomy leku. Nie wykryto interferencji do 10 µg/mL dla adalimumabu (Humira®), etanerceptu (Enbrel®) i golimumabu (Simponi®). Zakłócenia wykryto przy użyciu certolizumabu (Cimzia®) z nieprzekroczonymi kryteriami błędu systematycznego przy stężeniu 1,7 µg/mL.

Indeksy surowicy

Nie wykryto interferencji z następującymi substancjami do wymienionych stężeń: triglicerydy (Intralipid® 1320 mg/dL), bilirubina sprzężona (342 µmol/L; 28,8 mg/dL), bilirubina niezwiązana (342 µmol/L; 20,0 mg/dL), hemoglobina (50 µmol/L; 322 mg/dL), TNF α (0,15 nmol/L; 2,6 ng/mL) i czynniki reumatoidalne (497,3 IU/mL).

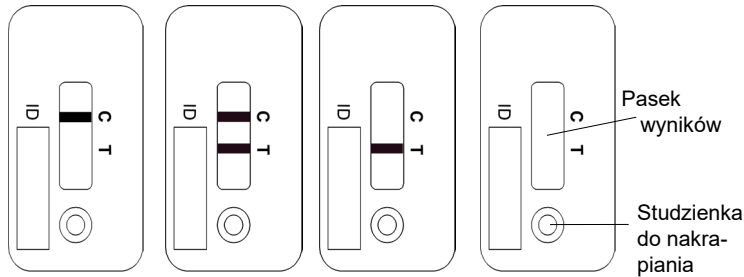
Leczenie immunosupresyjne

Nie wykryto interferencji z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna (216 µmol/L; 6,0 mg/dL), 6-merkaptopuryna (216 µmol/L; 3,7 mg/dL) i metotreksat (3000 µmol/L; 136,3 mg/dL).

Wszystkie cechy wydajności, o ile nie wskazano inaczej, oceniano za pomocą infliksymabu (Remicade®, MSD).

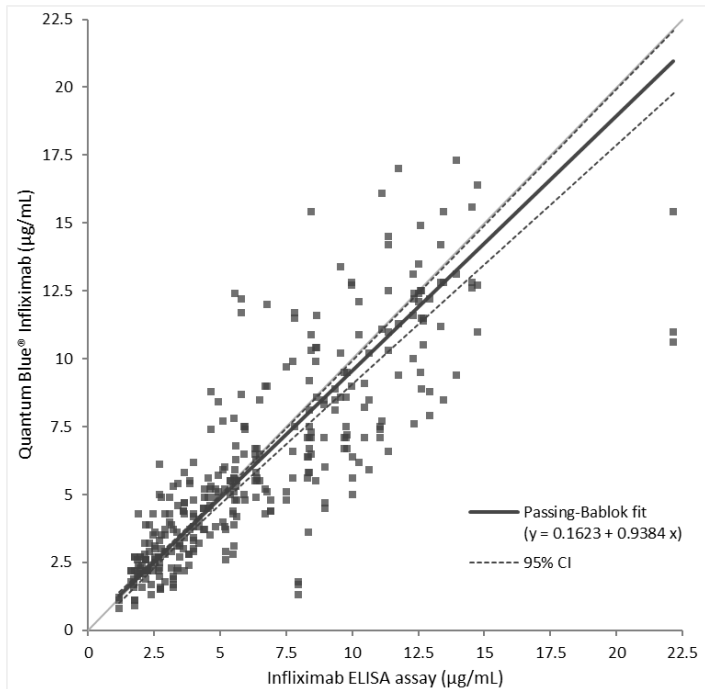
TABELE I RYCINY

Wyniki testu



Rycina 1A Rycina 1B Rycina 1C Rycina 1D

Porównanie metod



Rycina 2

Odzysk

Próbka	Base [µg/mL]	Spike [µg/mL]	Oczekiwane Base + Spike [µg/mL]	Uzyskane Base + Spike [µg/mL]	Odzysk [%]
S1	1,5	3,2	4,7	3,9	83
S2	2,0	3,2	5,3	5,1	98
S3	2,9	3,2	6,1	6,1	100
S4	4,3	3,2	7,6	7,2	95
S5	6,5	3,2	9,7	9,3	96
S6	9,9	3,2	13,2	11,8	89

Tabela 3

Powtarzalność/ Wewnątrzlaboratoryjna precyzja

Średnie stężenie IFX [µg/mL]	Powtarzalność CV [%]	Precyzja między próbkami CV [%]	Precyzja między dniami testowania CV [%]	Wewnątrzlaboratoryjna precyzja CV [%]
0,42	16,3	3,7	7,9	18,5
1,44	25,0	0,0	3,6	25,2
3,02	20,3	5,1	5,1	21,5
4,78	21,0	0,0	0,0	21,0
7,26	17,0	7,5	4,5	19,2
9,37	20,4	0,0	2,7	20,6
11,71	23,5	9,5	0,0	25,3

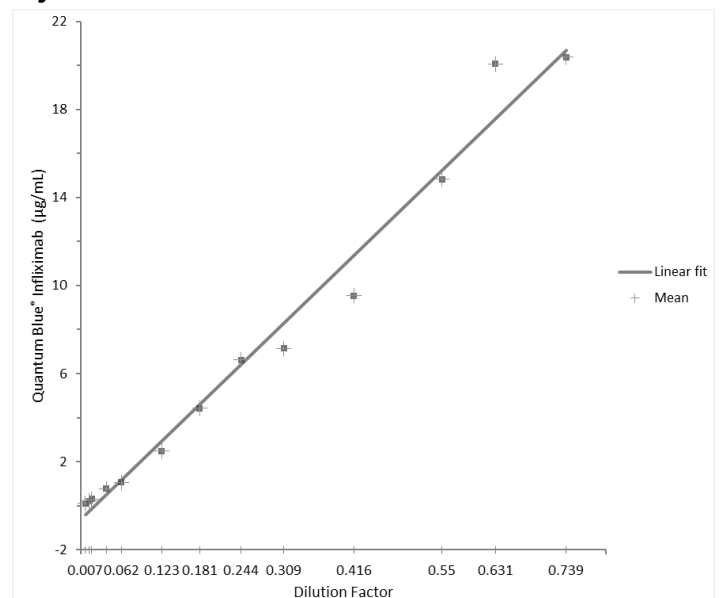
Tabela 4

Odtwarzalność

Średnie stężenie IFX [µg/mL]	Precyzja między analizami CV [%]	Precyzja między dniami testowymi CV [%]	Precyzja między seriami/ analizatorami operatorami CV [%]	Wewnątrzlaboratoryjna precyzja CV [%]
0,42	21,1	3,0	15,4	26,3
1,43	21,7	5,5	15,9	27,4
2,86	21,9	16,4	10,5	29,3
4,73	24,5	10,1	4,2	26,8
7,13	25,0	9,8	10,1	28,7
9,71	18,5	9,7	8,9	22,6
12,33	27,5	0,0	5,1	28,0

Tabela 5

Wykres liniowości



Rycina 3

REFERENCJE

1. Blirup-Jensen et al.: *Protein standardization V: value transfer. A practical protocol for the assignment of serum protein values from a Reference Material to a Target Material*. Clin Chem Lab Med; 46, 1470 – 9 (2008)
2. Mitrev N et al.: *Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 46(11-12):1037-1053 (2017)
3. Vande Castele, N.: *Trough Concentration of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease*. Journal of Gastroenterology, 148, 1320–1329 (2015)
4. Papamichael K, et al.: *Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab*. Clin Gastroenterol Hepatol. 15(10):1580-1588 (2017)
5. Deora V, et al.: *Therapeutic drug monitoring was helpful in guiding the decision-making process for children receiving infliximab for inflammatory bowel disease*. Acta Paediatr Int J Paediatr. 106(11):1863-1867. (2017)
6. Mitchell RA, et al.: *The Utility of Infliximab Therapeutic Drug Monitoring among Patients with Inflammatory Bowel Disease and Concerns for Loss of Response: A Retrospective Analysis of a Real-World Experience*. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016
7. Amiot A, et al.: *Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission*. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 40(1):90-98. (2016)
8. Burgess C. et al.: *Utility of regular infliximab levels in pediatric Crohn's disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 63:S224 (2016).
9. Vande Castele N. et al.: *Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays*. Aliment Pharmacol Ther. 36, 765-771 (2012)
10. Afonso J. et al.; *Therapeutic drug monitoring of CT-P13: a comparison of four different immunoassays*. Therap Adv Gastroenterol. 10(9):661-671 (2017)
11. Magro F. et al.: *The performance of Remicade®-optimized quantification assays in the assessment of Flixabi® levels*. Therap Adv Gastroenterol. 11 (2018)

RAPORTOWANIE WYPADKÓW W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH UE

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego wypadku z udziałem tego urządzenia, należy bezzwłocznie zgłosić to producentowi i właściwemu organowi państwa członkowskiego.

USZKODZENIA PRZESYŁKI

Jeżeli produkt został uszkodzony należy poinformować o tym dystrybutora.

LISTA ZMIAN

Data	Wersja	Zmiana
2023-02-20	A6	Usunięcie leków biopodobnych w rozdziale <i>Przeznaczenie</i> . Aktualizacja rozdziału <i>Środki ostrożności</i> Aktualizacja rozdziału <i>Pobieranie próbek i ich przechowywanie</i> Podział podsekcji <i>Specyficzność/ reaktywność krzyżowa</i> na <i>Leki biopodobne i Reaktywność krzyżową</i> w rozdziale <i>Charakterystyka wydajności</i> Aktualizacja rozdziału <i>Symbole</i> Włączenie numeru jednostki notyfikowanej do znaku CE – procedura oceny zgodności wg IVDR 2017/746

SYMBOLE

Firma BÜHLMANN stosuje symbole i oznaczenia wymienione i opisane w normie ISO 15223-1. Dodatkowo stosowane są następujące symbole i oznaczenia:

Symbol	Wyjaśnienie
TC	Kasetki testowe
BUF CHASE	Bufor rozcieńczający (ang. chase buffer)
CONTROL L	Kontrola niska
CONTROL H	Kontrola wysoka
RCC	Karta RFID
BCC	Karta z kodem kreskowym

