



# Quantum Blue<sup>®</sup> Adalimumab

Quantitativer  
Lateral Flow Assay

Für den Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik

LF-TLAD25 25 Tests

LF-TLAD10 10 Tests

Freigabedatum: 2023-04-28  
Version A4

---

 **Hersteller**

**BÜHLMANN Laboratories AG**

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Schweiz

Tel.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

info@buhlmannlabs.ch



# DEUTSCH

## ANWENDUNGSZWECK

Quantum Blue® Adalimumab ist ein *in vitro* diagnostischer Lateral Flow Immunassay zur quantitativen Bestimmung von Adalimumab Medikamentenspiegel in Serumproben. Der Test dient als Hilfe zur therapeutischen Arzneimittelüberwachung bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) unter Adalimumab-Therapie in Verbindung mit anderen klinischen Befunden und Laborbefunden. Quantum Blue® Adalimumab wird mit dem Quantum Blue® Reader kombiniert.

Für Laborzwecke geeignet.

## PRINZIP DER METHODE

Der Test dient zur selektiven Messung von Adalimumab mittels „Sandwich-Immunassay“. Goldkolloide wurden für diesen Zweck an rekombinanten Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) konjugiert. Beim Auftragen der Probe wird auf der Testkassette das Goldkonjugat von einem „Pad“ in das Reaktionssystem freigesetzt. Das in der Probe vorhandene Adalimumab bindet an das Goldkonjugat.

Ein monoklonaler Antikörper, der den Analyten hochspezifisch bindet, wurde auf der analytischen Membran immobilisiert. Die Bindung des monoklonalen Antikörpers an den Konjugat-/ Analyt-Komplex resultiert in der Verfärbung der Testlinie (T). Das verbleibende freie TNF $\alpha$ /Goldkonjugat wird an der Kontrolllinie (C) gebunden. Die Signalintensitäten der Testlinie (T) und der Kontrolllinie (C) werden mit dem Quantum Blue® Reader quantitativ gemessen.

## GELIEFERTE REAGENZIEN UND VORBEREITUNG

Reagenz	Menge		Art-Nr.	Kommentar
	LF-TLAD25	LF-TLAD10		
Testkassette	25 Stück	10 Stück	B-LFTLAD-TC	In einem vakuumdichten Folienbeutel
Laufpuffer	1 Flasche 10 mL	1 Flasche 10 mL	B-LFTLAD-CB	Gebrauchsfertig
Kontrollen Tief* / Hoch*	2 Fläschchen 0.5 mL	2 Fläschchen 0.5 mL	B-LFTLAD-CONSET	Gebrauchsfertig
RFID Chipkarte	1 Stück	1 Stück	B-LFTLAD-RCC	Weisse Kunststoffkarte
RFID Chipkarte	1 Stück	1 Stück	B-LFTLAD-RCC15	Grüne Kunststoffkarte
Barcode-karte	1 Stück	1 Stück	B-LFTLAD-BCC	2D-Barcode-plastikkarte

Tabelle 1

\* Die Kontrollen enthalten lotspezifische Adalimumabkonzentrationen. Die genauen Konzentrationen werden auf dem QC Datenblatt angegeben.

## ÜBERPRÜFUNG DES TESTKITS

Die BÜHLMANN Produkte wurden mit grösster Sorgfalt hergestellt und alle erdenklichen Anstrengungen wurden unternommen, um die Vollständigkeit dieses Kits und seine Leistung zu gewährleisten. Wir empfehlen Ihnen trotzdem basierend auf den nachfolgenden Kriterien das Testkit

hinsichtlich dem Zustand der Testkassette und deren Verpackung auf den folgenden Kriterien zu überprüfen:

- Verfallsdatum
- Der fehlerfreie Zustand der Verpackung (z.B. keine Perforation, die durch falsche Handhabung verursacht worden sein könnte).
- Der fehlerfreie Zustand der Testkassette (z.B. keine Kratzer auf der analytischen Membran).

Wenn eine der Testkassetten die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, so verwenden Sie bitte eine andere Testkassette.

## LAGERUNG UND HALTBARKEIT DER REAGENZIEN

Ungeöffnete Reagenzien	
Bei 2-8 °C aufbewahren. Die Reagenzien nicht über das Verfallsdatum, das auf den Etiketten aufgedruckt ist, hinaus verwenden.	
Geöffnete Reagenzien	
Testkassette	Aus dem Folienbeutel entnommene Testkassetten müssen innerhalb von 4 Stunden verwendet werden.
Laufpuffer	Kann nach dem Öffnen bis zu 6 Monate lang bei 2-8 °C aufbewahrt werden.
Kontrollen Tief / Hoch	Kann nach dem Öffnen bis zu 6 Monate lang bei 2-8 °C aufbewahrt werden.

Tabelle 2

## ERFORDERLICHE LABORGERÄTE UND HILFSMITTEL

- Vortex Mischer
- Timer (optional)
- Präzisionspipetten mit Einwegspitzen: 10-100  $\mu$ L und 100-1000  $\mu$ L
- Eppendorf-Reaktionsgefässe (oder Gleichwertiges) zur Verdünnung der Serumproben
- Quantum Blue® Reader bei BÜHLMANN erhältlich (Art.-Nr.: BI-POCTR-ABS)
- Handschuhe und Labormantel

## VORSICHTSMASSNAHMEN

### Sicherheitsmassnahmen

- Keiner der Kitbestandteile enthält Material menschlicher Herkunft.
- Alle Patientenproben sollten gemäss „Gute Laborpraxis“ (GLP) als potentiell infektiös behandelt werden und die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen sollten getroffen werden.
- Die Kontrollen und der Laufpuffer enthalten Komponenten, die gemäss Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 klassifiziert sind: 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on-hydrochlorid (Konz.  $\geq$  0,0015%). Folglich könnten die Reagenzien allergische Hautreaktionen verursachen (H317).
- Kontakt der Reagenzien mit der Haut, den Augen oder den Schleimhäuten vermeiden. Im Falle eines Kontaktes sofort mit reichlich Wasser spülen, ansonsten kann eine Reizung auftreten.
- Ungebrauchte Lösungen sollten gemäss den gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden.

## Technische Vorsichtsmassnahme

### Kitkomponenten

- Der Test muss bei Raumtemperatur (16-28 °C) durchgeführt werden.
- Die Reagenzien einschliesslich der Testkassetten in den Folienbeuteln und der Testproben müssen vor dem Beginn des Tests auf Raumtemperatur gebracht werden.
- Entnehmen Sie die Testkassette aus dem Folienbeutel, bevor Sie den Test durchführen. Lassen Sie die Testkassette mindestens 2 Minuten lang in der Laborumgebung equilibrieren. Vom Folienbeutel entnommene Testkassetten müssen innerhalb von 4 Stunden verwendet werden.
- Die Reagenzien müssen vor Gebrauch gut gemischt werden (z.B. Vortexen).
- Die Reagenzien dürfen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Unterschiedliche Reagenzien-Lots dürfen nicht gemischt werden.
- Die Testkassette darf nicht auseinander gebaut werden.
- Testkassetten können nicht erneut verwendet werden.
- Die Testkassetten müssen mit Vorsicht behandelt werden. Die runde Probenauftragsstelle oder das Messfenster der Probe darf nicht verunreinigt werden durch Hautkontakt, andere Flüssigkeiten usw. (Abbildung 1D).
- Die Testkassette muss bei der Durchführung des Tests horizontal positioniert sein.

### Testablauf

- Lesen Sie die Testanleitung vor der Testdurchführung sorgfältig durch. Die Leistungsdaten können negativ beeinflusst werden, wenn Reagenzien nicht korrekt verdünnt, behandelt oder unter Bedingungen gelagert werden, die von denen in der Arbeitsanleitung beschriebenen abweichen.
- Bitte beachten Sie, dass es zwei Generationen von Readern gibt: Den Quantum Blue® Reader der 2. Generation mit Seriennummern zwischen 1000 und 3000 (QB2) und den Quantum Blue® Reader der 3. Generation mit Seriennummern über 3000 (QB3G).
- Der QB2 muss vor Beginn des Tests eingeschaltet und für den Quantum Blue® Adalimumab Test programmiert werden. Laden Sie die Testmethode mithilfe der RFID Chipkarte (B-LFTLAD-RCC oder B-LFTLAD-RCC15) bevor Sie den Test starten (siehe Handbuch des Quantum Blue® Readers).
- Der QB3G muss eingeschaltet und für den Quantum Blue® Adalimumab Test programmiert werden, indem entweder die Barcodekarte (B-LFTLAD-BCC) verwendet oder aus dem Testmenü (nur Fast Track Mode) ausgewählt wird. Weitere Informationen sind im Handbuch des Quantum Blue® Readers aufgeführt.
- Benutzen Sie die RFID Chipkarte (QB2) / Barcodekarte (QB3G), um die testspezifischen Parameter zu ändern.
- Unsachgemässe Handhabung der Patientenproben können zu unbrauchbaren Resultaten führen.
- Verdünnte Proben sollten bei 2-8 °C aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden gemessen werden. Die

verdünnten Proben können nicht für einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden.

- Proben über 35 µg/mL (bis 500 µg/mL) können zusätzlich 1:20 in Laufpuffer verdünnt werden (insgesamt 1:400), um Ergebnisse im Messbereich des Tests zu erhalten.

## PROBENGEWINNUNG UND LAGERUNG

Blut in Venenpunktionsröhrchen ohne Zusatzstoffe/ Additive sammeln und Hämolyse vermeiden. Die Serumaufbereitung gemäss den Anweisungen des Herstellers durchführen. Das Serum dekantieren.

Unverdünnte Serumproben können gekühlt bei 2-8 °C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden. Für eine längere Aufbewahrung lagern Sie die unverdünnten Serumproben bei ≤-20 °C. Diese Proben sind bei ≤-20 °C bis zu 52 Monate stabil.

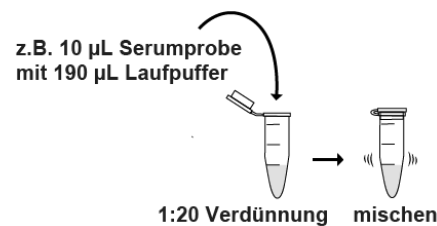
## TESTDURCHFÜHRUNG

Für den Test sollten nur Reagenzien verwendet werden, die auf Raumtemperatur gebracht wurden (16-28 °C). Die Testkassette muss vor Testbeginn aus dem Folienbeutel genommen werden.

Der Arbeitsablauf gliedert sich in 2 Schritte:

### 1. Verdünnung der Serumproben mit Laufpuffer

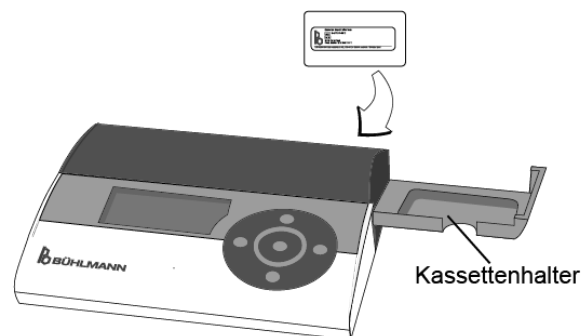
Die Serumprobe wird vor der Messung mit Laufpuffer (B-LFTLAD-CB) in einem Teströhrchen 1:20 verdünnt (z.B. 10 µL Serumprobe mit 190 µL Laufpuffer mischen) und durch Vortexen, Pipettieren oder Schütteln gemischt.



### 2. Lateral-Flow Testablauf und Quantifizierung

#### QB2

Von der jeweiligen RFID Chipkarte können zwei alternative Methoden geladen werden: B-LFTLAD-RCC15 (mit integriertem Timer) oder B-LFTLAD-RCC (ohne integrierten Timer). Wählen Sie eine der RFID Chipkarten aus, bevor Sie das Experiment beginnen. Laden Sie die Testmethode von der RFID Chipkarte auf den Quantum Blue® Reader.



#### QB3G

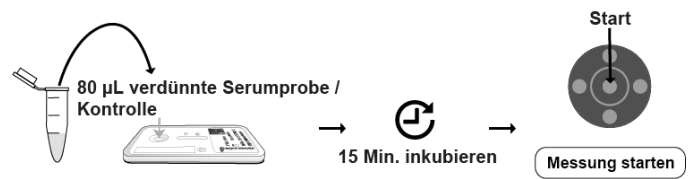
Zur Probenmessung mit dem QB3G sind zwei verschiedene Betriebsmodi verfügbar: Fast Track Mode oder Fail Safe Mode. Bitte informieren Sie sich vor Beginn des Tests darüber, in welchem Betriebsmodus Ihr Lesegerät arbeitet.

Die Testmethode kann von der Barcodekarte geladen (Fast Track und Fail Safe Mode) bzw., falls zuvor verwendet, aus dem Testmenü ausgewählt werden (nur Fast Track Mode). Im Fast Track Mode können die Messungen mit oder ohne internen Zeitmesser durchgeführt werden. Im Fail Safe Mode können die Messungen nur mit einem internen Zeitmesser durchgeführt werden.

Folgen Sie den Anweisungen, die auf der Anzeige des QB3G angezeigt sind. Weitere Informationen zum Fast Track und Fail Safe Mode finden Sie in den Kurzanleitungen des QB3G.



- Packen Sie die Testkassette aus. Lassen Sie die Testkassette mindestens 2 Minuten lang in der Laborumgebung equilibrieren.
- Tragen sie 80 µL der verdünnten Serumprobe auf die runde Probenauftragsstelle der Testkassette auf (Abbildung 1D).
- Die Testkassette für 15 ± 1 Minuten inkubieren. (einen Timer manuell einstellen).
- Die Testkassette in den Testkassettenhalter des Quantum Blue® Readers legen.
- Die Testkassette sofort mit dem Quantum Blue® Reader durch Drücken der Starttaste am QB2 oder der Option „Messung starten“ am QB3G scannen.
- Für die Kontrollen Tief / Hoch: Wiederholen Sie den Schritt 2.2 mit 80 µL Kontrollen anstelle der verdünnten Serumprobe.



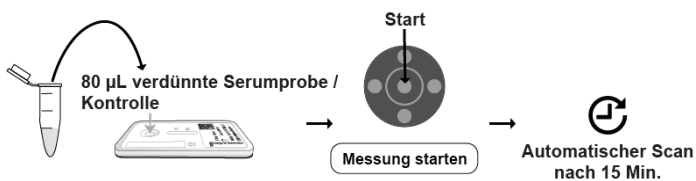
### 2.1. Methode mit integriertem Timer

**QB2:** Verwenden Sie die grüne RFID Chipkarte B-LFTLAD-RCC15.

**QB3G (Fast Track Mode):** Bei Aufforderung des QB3G die Inkubationszeit zu überspringen, „NEIN“ auswählen.

**QB3G (Fail Safe Mode):** Standardeinstellung

- Packen Sie die Testkassette aus. Lassen Sie die Testkassette mindestens 2 Minuten lang in der Laborumgebung equilibrieren.
- Tragen sie 80 µL der verdünnten Serumprobe auf die runde Probenauftragsstelle der Testkassette auf (Abbildung 1D).
- Die Testkassette in den Testkassettenhalter des Quantum Blue® Readers legen.
- Den Testkassettenhalter schliessen und die Messung durch Drücken der Starttaste am QB2 oder der Option „Messung starten“ am QB3G starten.
- Der Lesevorgang startet automatisch nach 15 Minuten.
- Für die Kontrollen Tief / Hoch: Wiederholen Sie den Schritt 2.1 mit 80 µL Kontrollen anstelle der verdünnten Serumprobe.



### 2.2. Methode ohne integrierten Timer

**QB2:** Verwenden Sie die weiße RFID Chipkarte B-LFTLAD-RCC.

**QB3G (Fast Track Mode):** Bei Aufforderung des QB3G die Inkubationszeit zu überspringen, „JA“ auswählen.

**QB3G (Fail Safe Mode):** Option nicht verfügbar

**Anmerkung:** Informationen zu den Grundfunktionen sowie der Initialisierung und dem Betrieb der Quantum Blue® Reader, insbesondere zur Auswahl der Testmethoden und zum Laden chargenspezifischer Parameter von der RFID-Chipkarte (QB2) / Barcodekarte (QB3G) am Quantum Blue® Reader sind im Handbuch des Quantum Blue® Readers enthalten. Die Testkassette muss mit der richtigen Orientierung (mit dem Ablesefenster zuerst) in den Quantum Blue® Reader eingelegt werden (Abbildung 1D).

### QUALITÄTSKONTROLLE

- Falls die Ergebnisse des Testes nicht innerhalb der erwarteten Bereiche liegen und wiederholte Messungen einen Durchführungsfehler ausschliessen, sind folgende Bedingungen zu überprüfen: i) Pipetten, Temperatur und Zeitmessung, ii) Verfallsdaten der Reagenzien, iii) Lagerung- und Inkubationsbedingungen.
- Der Selbsttest, der beim Einschalten des Quantum Blue® Readers durchgeführt wird, muss gültig sein.

### STANDARDISIERUNG UND MESSTECHNISCHE RÜCKVERFOLGBARKEIT

- Kalibratorwerte der Standardkurve werden gemäss einem Werteübertragungsprotokoll (Ref. 1) zugewiesen. Das Kalibratormaterial beinhaltet Adalimumab in einer Matrix aus humanem Serum.
- Quantum Blue® Adalimumab ist gegen den internationalen WHO-Standard für Adalimumab (NIBSC-Code: 17/236) standardisiert. Der Wert des Referenzmaterials wird auf Produktkalibratoren übertragen, wodurch auf den Standard rückführbare Testergebnisse erzeugt werden können. Der 95%-Konfidenzintervall der kombinierten Abweichung der Produktkalibratoren liegt unter 20,0% und die kombinierte Abweichung der Kontrollen unter 25,0%.
- Der Quantum Blue® Reader verwendet eine Lot-spezifische Standardkurve zur Berechnung der

Adalimumabkonzentration. Der Messbereich liegt zwischen 1,3 und 35,0 µg/mL.

## VALIDIERUNG DER RESULTATE

- Damit das Testresultat als gültig bewertet wird, muss die Kontrollbande (C) klar ersichtlich sein (siehe Abbildung 1A und Abbildung 1B). Diese wird nur als Funktionskontrolle verwendet und kann nicht zur Interpretation der Testbande (T) benutzt werden. Falls die Testbande (T) nach 15 Minuten Inkubation nicht ersichtlich ist (Abbildung 1A), bedeutet dies, dass Adalimumab nicht nachweisbar ist. Falls die Testbande (T) nach 15 Minuten Inkubation ersichtlich ist (Abbildung 1B), wird die Adalimumab Konzentration in der Serumprobe durch den Quantum Blue® Reader berechnet.
- Falls nach der Inkubation von 15 Minuten nur die Testbande (T) sichtbar ist (Abbildung 1C), ist das Resultat ungültig und der Quantum Blue® Adalimumab Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.
- Falls weder die Kontrollbande (C) noch die Testbande (T) nach der Inkubation sichtbar sind (Abbildung 1D), ist das Resultat ungültig und der Quantum Blue® Adalimumab Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.
- Da der Quantum Blue® Reader eine quantitative Bestimmung der Test- (T) und der Kontrollbande (C) erlaubt, wird eine zusätzliche Validitätsprüfung der Kontrollbande (C) durchgeführt. Falls die Signalintensität der Kontrollbande (C) nach der Inkubation von 15 Minuten einen bestimmten vorkonfigurierten Wert unterschreitet, ist das Resultat ungültig und der Quantum Blue® Adalimumab Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.

## EINSCHRÄNKUNGEN

- Die in diesem Kit gelieferten Reagenzien sind für die Bestimmung des Adalimumab Medikamentenspiegel in verdünnten Serumproben optimiert.
- Proben von Patienten, die von einer Certolizumab (Cimzia®)-Therapie umgestellt werden, sollten nicht direkt mit dem Quantum Blue® Adalimumab Test untersucht werden, da eine Kreuzreaktivität auftreten kann. Lassen Sie den Medikamentenspiegel von Certolizumab (Cimzia®) mindestens auf unter 2,9 µg/mL fallen.
- Die Ergebnisse des Quantum Blue® Adalimumab Tests sollten zusammen mit anderen klinischen Befunden und Laborbefunden interpretiert werden. Diese können u. U. die Bestimmung der CED-Krankheitsaktivität, das Vorhandensein von Anti-Medikamenten-Antikörpern sowie Informationen bezüglich der Therapieeinhaltung des Patienten umfassen (Ref. 2).
- Medikamentenspiegel von Adalimumab zwischen 5 und 12 µg/mL gelten allgemein als das therapeutische Fenster für eine optimale Therapiewirksamkeit. Optimale Medikamentenspiegel können jedoch je nach dem Behandlungsziel und dem Krankheitsphänotyp individuell verschieden sein (Ref. 2).

## ERWARTETE WERTE

Die Bestimmung der Medikamentenspiegel von Adalimumab in Serumproben von Patienten kann die Therapieüberwachung von CED-Patienten unterstützen. Im Allgemeinen korrelieren Medikamentenspiegel im Serum, die einen Wert von 5 µg/mL und mehr erreichen, gut mit der klinischen Remission (Ref. 3, 4), niedrigen CRP-Werten und der endoskopischen Heilung der Darmschleimhaut (Ref. 5, 6). Ein Plateau für die endoskopische Remission wurde bei Adalimumab Medikamentenspiegeln von über 12 µg/mL gefunden (Ref. 6).

### Werte unterhalb 5 µg/mL

Subtherapeutische Adalimumab Medikamentenspiegel in Serum deuten auf ein pharmakokinetisches Versagen hin. Eine Therapieanpassung unter Berücksichtigung der verfügbaren klinischen Befunde und Laborbefunde sollte in Erwägung gezogen werden (Ref. 2).

### Werte zwischen 5 und 12 µg/mL

Therapeutische Adalimumab Medikamentenspiegel können ein Indiz dafür sein, die Therapie mit der derzeitigen Dosierung bei CED-Patienten in Krankheitsremission fortzusetzen (Ref. 2).

### Werte über 12 µg/mL

Supratherapeutische Adalimumab Medikamentenspiegel können ein Indiz dafür sein, die Dosis unter Berücksichtigung des Krankheitsbilds bei CED-Patienten in Krankheitsremission zu reduzieren (Ref. 2).

## LEISTUNGSMERKMALE

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit einem Quantum Blue® Reader der 2. Generation erstellt und mit einem Quantum Blue® Reader der 3. Generation verifiziert. Die Daten daher gelten für beide Readergenerationen.

### Methodenvergleich

**Verzerrung bei 5 µg/mL: 0,3% (95% CI: -8,1 – 6,8%)**

**Verzerrung bei 12 µg/mL: 13,8% (95% CI: 7,9 – 21,7%)**

Die Methodenvergleichsstudie wurde gemäss der CLSI-Richtlinie EP09-A3 durchgeführt. Einhundertdreissig (130) klinische und künstlich hergestellte (3,1% der Gesamtzahl) Proben wurden in Triplikaten mit dem Quantum Blue® Adalimumab Test (ergab 390 Werte) und einem kommerziellen Adalimumab ELISA Test gemessen (Ref. 7). Die Messungen wurden über einen Zeitraum von vier Tagen mit zwei Quantum Blue® Adalimumab-Testkassettenlots durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

### Wiederfindung: 80 – 90%

Sechs klinische Proben mit Adalimumabspiegeln nahe klinischer Entscheidungspunkte, wurden mit 5,44 µg/mL Adalimumab in Kalibratormaterial auf Serumbasis gespiked. Die „Basisproben“ wurden mit der entsprechenden Menge an filtriertem und gepooltem normalen Humanserum gespiked. Die „Basisproben“ und „Basis- + Spike“-Proben wurden in zehn Replikaten mit einem Reagenziencharge gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Wiederholbarkeit: 16,6 – 28,6% CV**

**Präzision innerhalb des Labors (Within-laboratory precision): 19,1 – 29,9% CV**

Die Wiederholbarkeit und die laborinterne Präzision wurden gemäss CLSI Richtlinie EP05-A3 mit dem standardisierten Studiendesign 20 Tage x 2 Läufe x 2 Replikate ermittelt. Getestet wurden vier gepoolte Serumproben von Patienten deren Adalimumab-Konzentrationen, den Messbereich des Assays und die klinischen Entscheidungspunkte abdeckten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Reproduzierbarkeit: 25,6 – 26,1% CV**

Die Reproduzierbarkeit wurde gemäss CLSI Richtlinie EP05-A3 mithilfe von Messungen mit dem Studiendesign 3 Bediener x 3 Geräte/Chargen x 5 Tage x 5 Replikate ermittelt. Getestet wurden vier gepoolte Serumproben von Patienten, deren Adalimumab-Konzentrationen, den Messbereich des Assays und die klinischen Entscheidungspunkte abdeckten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Limit of Detection (LoD): 0,8 µg/mL**

Der LoD wurde gemäss CLSI Richtlinie EP17-A2 und mit Anteilen von weniger als 5% Falschpositiven ( $\alpha$ ) und weniger als 5% Falschnegativen ( $\beta$ ) basierend auf 120 Bestimmungen, mit 60 Leerproben- und 60 Niedrigspiegel-Replikaten; und einer **LoB von 0,2 µg/mL** ermittelt.

**Lower Limit of Quantitation (LLoQ): 1,3 µg/mL**

**Upper Limit of Quantitation (ULoQ): 35,0 µg/mL**

LLoQ und ULoQ wurden gemäss CLSI Richtlinie EP17-A2 basierend auf 90 bzw. 75 Bestimmungen und einem relativen Gesamtfehler-Zielwert von 30,0% ermittelt.

**Linearer Bereich: 1,0 – 35,0 µg/mL**

Der lineare Bereich des Quantum Blue® Adalimumab Tests wurde gemäss CLSI Richtlinie EP06-A bestimmt. Zwei Probenpools mit niedriger und hoher Konzentration wurden vermengt, um insgesamt 15 Konzentrationsstufen zu erhalten, die den erwarteten Messbereich abdecken und überschreiten. Die Vermengungen wurden mit jeweils zehn Replikaten auf zwei Testkassettenlots evaluiert. Der lineare Bereich wurde als das Intervall der Konzentrationslevels definiert, in denen die Koeffizienten der nichtlinearen Anpassungen zweiter und dritter Ordnung als nicht signifikant bestimmt wurden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Proben mit erhöhten Adalimumabspiegeln (bis 500 µg/mL) können zusätzlich 1:20 in Laufpuffer verdünnt werden (insgesamt 1:400), um Ergebnisse im Messbereich des Tests zu erhalten. Eine Reihe von Proben mit Adalimumabkonzentrationen im Bereich zwischen 7 und 800 µg/mL wurde durch Vermengen einer hochkonzentrierten künstlich hergestellten Probe mit negativem Serum hergestellt. Die Proben wurden zweimal 1:20 in Laufpuffer verdünnt und in jeweils fünf Replikaten mit dem Quantum Blue® Adalimumab Test gemessen. Ein linearer Bereich für Adalimumabspiegel zwischen 7 und 502 µg/mL wurde bestimmt.

**High-Dose-Hook Effekt**

Es wurde kein High-Dose-Hook Effekt für Proben mit Adalimumab-Konzentrationen von bis zu 787 µg/mL beobachtet.

**Biosimilars**

Der Quantum Blue® Adalimumab Test erkennt spezifisch das Adalimumab-Originalpräparat (Humira®) sowie das Adalimumab Biosimilar Hyrimoz® (Adalimumab adaz) in Serum. Die Wiederfindung der Hyrimoz® Werte auf der IgG-Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen und des Verdünnungsfaktors in negativem Serum, lag im Bereich von 80,1% bis 118,9%.

---

**WECHSELWIRKENDE SUBSTANZEN**

Die Empfindlichkeit des Quantum Blue® Adalimumab Tests gegenüber wechselwirkenden Substanzen wurde gemäss der CLSI Richtlinie EP7-A2 gemessen. Die wechselwirkenden Substanzen wurden entweder bei Konzentrationen untersucht, die dreifach höher lagen als die angegebenen oder zu erwartenden Konzentrationen in klinischen Proben, oder bei Konzentrationslevels, die von der CLSI Richtlinie EP07-A2 empfohlen wurden. Eine Verzerrung (Bias) über 30% wurde als Wechselwirkung erachtet.

**Within-Class Switch**

TNF $\alpha$  Blocker wurden in Konzentrationen getestet, die den niedrigsten empfohlenen Medikamentenspiegel um das Dreifache überschritten. Mit den folgenden Substanzen wurde bei den aufgeführten Konzentrationen keine Wechselwirkung nachgewiesen: Infliximab (Remicade®, 10 µg/mL) und Golimumab (Simponi®, 10 µg/mL). Eine Wechselwirkung trat bei Etanercept (Enbrel®) auf, wobei das 95% Konfidenzintervall des Wechselwirkungstrend das Akzeptanzkriterium um 2,7 µg/mL überstieg. Proben von Patienten, die von einer Certolizumab (Cimzia®) Therapie umgestellt werden, sollten nicht direkt mit dem Quantum Blue® Adalimumab Test untersucht werden. Lassen Sie den Medikamentenspiegel von Certolizumab (Cimzia®) mindestens auf unter 2,9 µg/mL fallen.

**Serum-Index**

Mit den folgenden Stoffen wurden bis zu den angegebenen Konzentrationen keine Wechselwirkung festgestellt: Triglyceride (Intralipid® 1320 mg/dL; entspricht 37 mmol/L Triglycerid), konjugiertes Bilirubin (342 µmol/L; 29 mg/dL), unkonjugiertes Bilirubin (342 µmol/L; 20 mg/dL), Hämoglobin (200 mg/dL), TNF $\alpha$  (5.0 ng/mL) und Rheumafaktoren (823 IE/mL).

**Immunsuppressiva / Begleitmedikation**

Mit Immunsuppressiva / Begleitmedikationen wie zum Beispiel Azathioprin (60 µmol/L, 3 µg/mL), 6-Mercaptopurin (37 µmol/L, 2 µg/mL) und Methotrexat (1363 µmol/L, 68 µg/mL) wurde keine Wechselwirkung nachgewiesen.

## TABELLEN UND ABBILDUNGEN

### Test Resultate

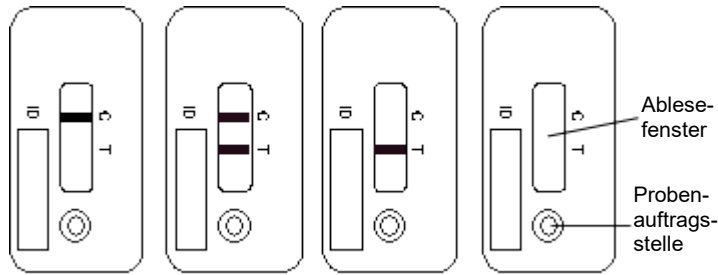


Abbildung 1A Abbildung 1B Abbildung 1C Abbildung 1D

### Methodenvergleich

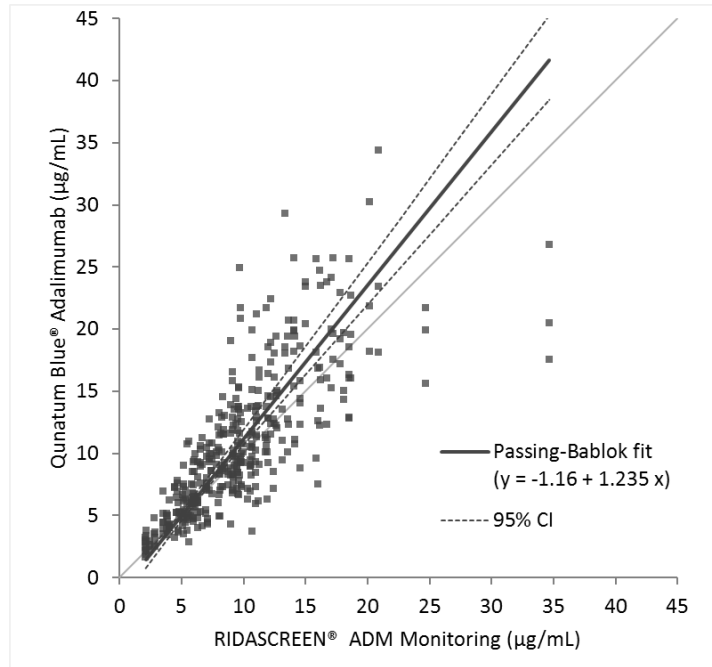


Abbildung 2

### Wiederfindung

Probe	Basislinie [µg/mL]	Spikewert [µg/mL]	Erwartete Basislinie + Spikewert [µg/mL]	Gemesene Basislinie + Spikewert [µg/mL]	Wiederfindung [%]
S1	2,6	5,44	8	6,7	83
S2	4,6	5,44	10,1	9	89
S3	5,2	5,44	10,7	8,6	80
S4	8,1	5,44	13,5	11,1	82
S5	8,5	5,44	13,9	12,5	90
S6	12,2	5,44	17,6	15,2	86

Tabelle 3

### Wiederholbarkeit/ Präzision innerhalb des Labors

Durchschnittl. ADA Konz. [µg/mL]	Wiederholbarkeit CV [%]	Inter-Test Präzision CV [%]	Präzision zwischen verschiedenen Tagen CV [%]	Laborinterne Präzision CV [%]
2,0	18,7	3,4	1,6	19,1
6,6	16,6	12,6	0,0	20,9
9,4	17,8	7,3	1,1	19,3
22,7	28,6	3,6	8,0	29,9

Tabelle 4

### Reproduzierbarkeit

Durchschnittl. ADA Konz. [µg/mL]	Intra-Test CV [%]	Präzision zwischen verschiedenen Tagen CV [%]	Präzision zwischen verschiedenen Chargen/ Geräten/ Bedienern CV [%]	Laborinterne Präzision CV [%]
2,5	19,6	0,0	16,5	25,6
7,6	19,8	7,3	14,8	25,8
10,3	21,6	0,0	14,7	26,1
25,1	23,5	2,2	10,6	25,9

Tabelle 5

### Linearitätsplot

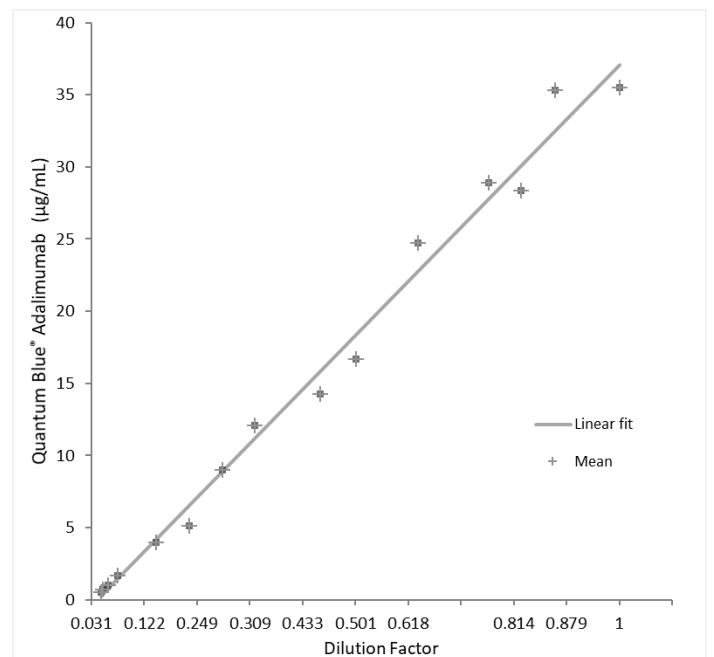


Abbildung 3



## REFERENZEN

---

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. Mazor Y et al. : *Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther. 40: 620–628 (2014)
4. Bodini G et al. : *Adalimumab trough serum levels and anti-adalimumab antibodies in the long-term clinical outcome of patients with Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 51(9):1081-6 (2016)
5. Roblin X et al. : *Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 12(1):80-84 (2014)
6. Ungar B. et al. : *Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 4, 550-557 (2016)
7. Bian S. et al. : *Generation and characterization of a unique panel of anti-adalimumab specific antibodies and their application in therapeutic drug monitoring assays*. J Pharm Biomed Anal. 125:62-7 (2016)

---

## **MELDUNG VON ZWISCHENFÄLLEN IN EU-MITGLIEDSSTAATEN**

Falls sich ein ernsthafter Zwischenfall in Zusammenhang mit diesem Produkt ereignet hat, bitte melden Sie dies umgehend dem Hersteller und der zuständigen Behörde Ihres Mitgliedsstaates.

---

## **SCHÄDEN BEIM VERSAND**


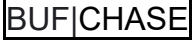




Bitte informieren Sie Ihren Vertriebspartner, falls dieses Produkt beim Empfang beschädigt war.

## ÄNDERUNGSLOG

Datum	Version	Änderung
2023-04-28	A4	<p>Streichen der Biosimilars im Kapitel <i>Anwendungszweck</i> Aktualisierung des Kapitels <i>Vorsichtsmassnahmen</i> Überarbeitung des Kapitels <i>Probengewinnung und Lagerung</i> Zusätzliches Unterkapitel <i>Biosimilars</i> und Aktualisierung des Wortlauts / Vereinfachung des Kapitel <i>Leistungsmerkmale</i> Überarbeitung des Kapitels <i>Symbole</i> Aufnahme der Nummer der benannten Stelle zur CE-Kennzeichnung – Konformitätsbewertungsverfahren gemäss IVDR 2017/746</p>

## SYMBOLE

BÜHLMANN verwendet Symbole und Zeichen, die in ISO 15223-1 aufgeführt und beschrieben sind. Darüber hinaus werden die folgenden Symbole und Zeichen verwendet:

Symbol	Bedeutung
	Testkassette
	Laufpuffer
	Kontrolle Tief
	Kontrolle Hoch
	RFID Chipkarte
	Barcodekarte

