

Symbol	EN	FR	ES	IT	DE	PT	HR	SV	NL
	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour <n> tests	Suficiente para <n> pruebas	Sufficiente per <n> analisi	Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen	Suficiente para <n> testes	Dostatno za <n> testova	Räcker till <n> tester	Voldoende voor <n> tests
	Read instruction for use	Veuillez lire les Instructions d'utilisation	Lea las instrucciones de uso	Leggere le istruzioni per l'uso	Gebrauchsanweisung beachten	Leia as instruções de uso	Pročitati upute za uporabu	Läs bruksanvisningen	Lees de gebruiksaanwijzing
	Use by Date	Date de péremption	Fecha de caducidad	Usare entro	Verwendbar bis	Validade	Upotrijebiti do datuma	Används senast datum	Gebruik voor Datum
	Batch code	Code du lot	Código de lote	Codice lotto	Chargenbezeichnung	Código de lote	Šifra serije	Lotnummer	Lotnummer
	Catalog number	Numéro de catalogue	Número de catálogo	Numero di catalogo	Katalognummer	Número do catálogo	Kataloški broj	Katalognummer	Catalogus nr.
	Caution	Attention	Precaución	Attenzione	Vorsicht	Atenção	Oprez	Försiktighet	Waarschuwing
	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Produttore	Hersteller	Fabricante	Proizvođač	Tillverkare	Fabrikant
	Importer	Importateur	Importador	Importatori	Importeur	Importador	Uvoznik	Importörernas	Importeur
	Authorized representative of the European Community	Représentant autorisé de la Communauté européenne	Representante autorizado en la Comunidad Europea	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea	Bevollmächtigter in der Europäischen Union	Representante autorizado da Comunidade Europeia	Ovlašteni predstavnik Europske zajednice	Behörig företrädare för Europeiska mänskaper	Bevoegde vertegenwoordiger van de Europese Gemeenschap
	In vitro diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic in vitro	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro	Dispositivo medico-diagnostico in vitro	In-Vitro-Diagnostikum	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro	In vitro dijagnostički medicinski uređaj	Medicinsk utrustning för in vitro-diagnostik	In vitro diagnostisch medisch hulpmiddel
	Temperature limit	Limite de température	Límite de temperatura	Limite di temperatura	Temperaturbegrenzung	Limite de temperatura	Temperaturni režim	Temperatur gräns	Temperatuur grens
	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Nicht zur Wiederverwendung	Não reutilizar	Ne ponovno upotrijebiti	Återanvänd inte	Niet opnieuw gebruiken
	This product fulfills the requirements of the Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices	Ce produit est conforme aux exigences de la Directive 98/79/EC sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	Este producto cumple con los requisitos de la Directiva 98/79/EC sobre dispositivos de diagnóstico in vitro	Questo prodotto soddisfa i requisiti della Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medici diagnostici in vitro	Dieses Produkt entspricht den Anforderungen der europäischen Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika	Este produto cumpre os requisitos da Diretiva 98/79/CE sobre dispositivos médicos de diagnóstico in vitro	Ovaj proizvod ispunjava zahtjeve Direktive 98/79/EC o in vitro dijagnostičkim medicinskim uređajima	Denna produkt uppfyller kraven i direktiv 98/79/EG om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik	Dit product voldoet aan de vereisten van de Richtlijn 98/79/EG op in vitro diagnostisch medisch hulpmiddelen

ez-Tracker 

Anti-Etanercept



BIOSYNEX

14 Rue Ambroise Croizat 77183 Croissy Beaubourg France
Tel: +(33)-1-64-62-10-12, Fax: +(33)-1-64-62-09-66
www.biosynex.com



Boditech Med Inc.

43, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon,
Chuncheon-si, Gang-won-do 24398, Republic of Korea
Tel: +(82)-33-243-1400, Fax: +(82)-33-243-9373
www.boditech.co.kr



Obelis s.a.

Bd. Général Wahis 53, 1030 Brussels, Belgium
Tel: +(32)-2-732-59-54, Fax: +(32)-2-732-60-03
mail@obelis.net

ez-Tracker Anti-Etanercept

INTENDED USE

ez-Tracker Anti-Etanercept is a fluorescence immunoassay (FIA) for the quantitative determination of free antibodies to etanercept in human whole blood/serum.

For *in vitro* diagnostic use only.

INTRODUCTION

Etanercept is a dimeric fusion protein composed of the extracellular portion of the human p75 tumor necrosis factor alpha (TNF α) receptor linked to the Fc portion of human immunoglobulin 1 (IgG1) that is used to treat or manage a variety of chronic inflammatory diseases including rheumatoid arthritis (RA), juvenile idiopathic arthritis (JIA) and psoriatic arthritis (PSA), plaque psoriasis and ankylosing spondylitis (AS) by acting as a TNF α inhibitor (TNFi).^[1]

Clinical trials have demonstrated that a low circulating drug level is associated with the lack of clinical response for anti-TNF therapy.^[2,3] The major concern about loss of clinical response is the development of antibodies against anti-TNF drugs. These can lead to bind specifically to drugs and neutralize or eliminate it which decrease its efficacy.^[4]

Therefore, implementation of therapeutic drug monitoring in standard clinical care can have the potential to improve the effectiveness, and safety of treatment with anti-TNF drugs.^[5,6]

ez-Tracker Anti-Etanercept is used for a quantitative detection of free antibodies to etanercept in serum and whole blood. This test could provide a relevant information about appropriate therapeutic treatment.

PRINCIPLE

ez-Tracker Anti-Etanercept uses a bridging immunoassay for detection of antibodies to etanercept. Anti-**ez-Tracker** antibodies from sample are bridged with fluorescence and biotin labeled etanercept, forming immune complexes and migrate onto nitrocellulose matrix to be captured by the other immobilized streptavidin on a test strip.

More antibodies to etanercept in the sample will form more immune complexes which lead to stronger fluorescence signal, which is processed by the instrument for **ez-Tracker** tests to show free anti-**ez-Tracker** concentration in the sample.

COMPONENT

ez-Tracker Anti-Etanercept consists of 'cartridges'.

• Each sealed aluminum pouch contains two cartridges.

• Each cartridge packaged in an aluminum pouch has three components including a cartridge part, a detector part, and a diluent part.

• The cartridge part contains the membrane called a test strip which has streptavidin at the test line, and chicken IgY at the control line.

• The detector part has 2 granules containing etanercept-fluorescence conjugate, anti-chicken IgY-fluorescence conjugate, etanercept-biotin conjugate, bovine serum albumin (BSA) as a stabilizer in tris-hydrochloride buffer.

• The diluent part contains tween 20 as a detergent and sodium azide as a preservative in phosphate buffered saline (PBS).

WARNING AND PRECAUTIONS

• For *in vitro* diagnostic use only.

• Follow the instructions and procedures described in this 'Instructions for use'.

• Use only fresh samples and avoid direct sunlight.

• Lot numbers of all the test components (cartridge and ID chip) must match each other.

• Do not interchange the test components between the different lots or use the test components after the expiration date, either of which might yield incorrect test result(s).

• Do not reuse cartridges. A cartridge should be used for testing one sample only.

• The cartridge should remain sealed in its original pouch until just before use. Do not use a cartridge, if the pouch is damaged or has already been opened.

• Frozen sample should be thawed only once. For shipping, samples must be packed in accordance with local regulations. Sample with severe hemolysis and/or hyperlipidemia must not be used.

• If test components and/or sample are stored in refrigerator, then allow cartridge and sample to be at room temperature for approximately 30 minutes before use.

• The instrument for **ez-Tracker** tests may generate slight vibration during use.

• Used cartridges, C-tips and pipette tips should be handled carefully and discarded by an appropriate method in accordance with relevant local regulations.

• The cartridge contains sodium azide (NaN₃), and they may cause certain health issues like convulsions, low blood pressure and heart rate, loss of consciousness, lung injury and respiratory failure. Avoid contact with skin, eyes, and clothing. In case of contact, rinse immediately with running water.

• No biohazard interference was observed in **ez-Tracker Anti-Etanercept** when biotin concentration in the sample was below 500 ng/mL. If a patient has been taking biotin at dosage of more than 0.03 mg a day, it

is recommended to test again 24 hours after discontinuation of biotin intake.

• **ez-Tracker Anti-Etanercept** will provide accurate and reliable results subject to the below conditions.

- **ez-Tracker Anti-Etanercept** should be used only in conjunction with the instrument for **ez-Tracker** tests.

- Have to use recommended anticoagulant.

Recommended anticoagulant	
K ₂ EDTA, Na ₂ EDTA, Sodium Citrate, Lithium heparin, Sodium heparin	

• **C-tip should be used when the following conditions are met.**

- C-tip provided with the kit is recommended to obtain correct test result.

- Whole blood should be immediately tested after collection.

- Do not perform a test with C-tip on General Mode. It might cause an erroneous result.

- Excess whole blood around the C-tip should be wiped off.

- In order to avoid cross-contamination, please do not re-use C-tip for multiple samples.

- Cartridge should be inserted and positioned in the cartridge holder prior to the blood sample collection.

- While collecting blood, be careful not to create air bubbles in the C-tip.

LIMITATIONS OF THE TEST SYSTEM

• The test may yield false positive result(s) due to the cross-reactions and/or non-specific adhesion of certain sample components to the capture/detector antibodies.

• The test may yield false negative result(s) due to the non-responsiveness of the anti-drug antibody which is the most common if the epitope is masked by some unknown components, so therefore not being able to be detected or captured by the antibodies. The instability or degradation of the drug with time and/or temperature may also cause false negative result as it makes the drug unrecognizable by the antibodies.

• Other factors may interfere with the test and cause erroneous results, such as technical/procedural errors, degradation of the test components/reagents or presence of interfering substances in the test samples.

• Any clinical diagnosis based on the test result must be supported by a comprehensive judgment of the concerned physician in conjunction with clinical symptoms and other relevant test results.

STORAGE AND STABILITY

Component	Storage condition		Note
	Storage Temperature	Shelf life	
Cartridge	2 - 30 °C	20 months 1 months	Unopened Resealed

• Return an unused cartridge to the spare cartridge zipper bag containing the desiccant pack. Reseal along entire edge of zip-seal.

MATERIALS SUPPLIED

REF ETE 003-24

Components of **ez-Tracker Anti-Etanercept**

Cartridge	CART	24
Pipette tip (Zipper bag)	P-T	24
C-tip (Zipper bag)	C-T	24
ID chip	ID-C	1
Spare cartridge zipper bag	SCZB	1
Instructions for use	IFU	1

MATERIALS REQUIRED BUT SUPPLIED ON DEMAND

Following items can be purchased separately with **ez-Tracker Anti-Etanercept**.

Please contact our sales division for more information.

• **ez-Track[®]**

• **ez-Tracker Anti-Etanercept Control**

• **ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator**

REF ETE 001

REF ETE 003-C

REF ETE 003-CAL

SAMPLE COLLECTION AND PROCESSING

The sample type for **ez-Tracker Anti-Etanercept** is human whole blood/serum.

• It is recommended to test the sample within 24 hours after collection.

• The serum should be separated from the clot by centrifugation within 3 hours after the collection of whole blood.

• The serum may be stored for a week at 2 - 8 °C prior to being tested. If testing will be delayed more than a week, samples should be frozen at -20 °C.

• The serum stored frozen at -20 °C for 1 month showed no performance difference.

• However, the whole blood sample should not be kept in a freezer in any case.

• As a repeated freeze-thaw cycle may affect the test result, do not refreeze previously frozen samples.

• Collection of whole blood sample using C-tip

① Hold the C-tip horizontally and touch the surface of the blood drop with the tip of the C-tip.

② Capillary action will automatically draw the blood sample to C-tip and stop.

③ Wipe off any excess blood around the tip.

④ Double-check if whole blood is filled accurately in the C-tip and instrument for **ez-Tracker** tests is ready for a test on the 'C-tip' mode.

TEST SETUP

• Check the components of the **ez-Tracker Anti-Etanercept** as described below: Cartridges, pipette tips, C-tips, an ID chip, a spare cartridge zipper bag and an instructions for use.

• Ensure that the lot number of the cartridge matches that of the ID chip.

- the sealed cartridge has been stored in a refrigerator, place them on a clean and flat surface at room temperature for at least 30 minutes before testing.
- Turn on the instrument for ez-Tracker tests.
- Empty the tip box.
- Insert the ID chip into the 'ID chip port'.

※ **Please refer to the instrument for ez-Tracker tests operation manual for complete information and operating instructions.**

TEST PROCEDURE

General mode

- 1) Insert a cartridge into the cartridge holder.
- 2) Insert a tip into the tip hole of the cartridge.
- 3) Select the 'General mode' in the instrument for ez-Tracker tests.
- 4) Take 100 μ L of the sample (whole blood/serum/control) using a pipette and dispense it into the sample well of the cartridge.
- 5) Tap the 'Start' button on the screen.
- 6) The test result will be displayed on the screen after 10 minutes.

C-tip mode

- 1) Insert a cartridge into the cartridge holder.
- 2) Take 30 μ L of whole blood using a C-tip.
- 3) Insert the whole blood-filled C-tip into the tip hole of the cartridge.
- 4) Select the 'C-tip mode' in the instrument for ez-Tracker tests.
- 5) Tap the 'Start' button on the screen.
- 6) The test result will be displayed on the screen after 10 minutes.

INTERPRETATION OF TEST RESULT

- The instrument for ez-Tracker tests calculates the test result automatically and displays Anti-Etanercept concentration of the test sample in terms ng/mL.
- Working range: 10 - 100 ng/mL

QUALITY CONTROL

- Quality control tests are a part of the good testing practice to confirm the expected results and validity of the assay and should be performed at regular intervals.
- Quality control tests should also be performed whenever there is any question concerning the validity of the test results.
- Control materials are provided on demand with ez-Tracker Anti-Etanercept. For more information regarding obtaining the control materials, contact Biosynex's Sales Division for assistance.
(Please refer to the instructions for use of control material.)

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Analytical sensitivity

- Limit of Blank (LOB)	3.06 ng/mL
- Limit of Detection (LOD)	4.22 ng/mL
- Limit of Quantitation (LOQ)	10.00 ng/mL

High-dose Hook Effect

There is no high-dose hook effect at anti-etanercept concentration up to 30,000 ng/mL.

Analytical specificity

Cross-reactivity

ez-Tracker Anti-Etanercept test results did not show any significant cross-reactivity with these biomolecules.

Cross-reactants	Concentration
Infliximab	100 μ g/mL
Adalimumab	100 μ g/mL
Vedolizumab	100 μ g/mL
Golimumab	100 μ g/mL
Anti-infliximab	1,000 ng/mL
Anti-adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-golimumab	1,000 ng/mL

Interference

Interferents listed in the following table were added to the test sample at the concentration mentioned below. ez-Tracker Anti-Etanercept test results did not show any significant interference with these materials.

Interferents	Concentration
Hemoglobin	1,000 mg/dL
Bilirubin	40 mg/dL
Triglyceride	1,500 mg/dL
Rheumatoid factor	80 IU/mL
Human serum albumin	12 g/dL

Precision

Single-site study

Repeatability (within-run precision)
within-laboratory precision (total precision)
Lot to lot precision

3 Lots of ez-Tracker Anti-Etanercept were tested for 20 days. Each standard material was tested 2 times per day. For each test, each material was duplicated.

Multi-site study

Reproducibility

1 Lot of ez-Tracker Anti-Etanercept was tested for 5 days in 3 different sites (1 person per site, 1 instrument per site). Each standard material was tested 1 time per and 5 replicates per day.

Anti-Etanercept	Repeatability		Total precision	
[ng/mL]	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	15.19	6.6	15.09	6.8
30	29.08	8.1	29.23	7.6
60	58.52	6.9	58.99	6.4
Anti-Etanercept	Lot to lot precision		Reproducibility	
[ng/mL]	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	14.98	6.7	15.03	6.2
30	29.14	8.0	29.51	7.8
60	58.83	6.3	60.69	5.4

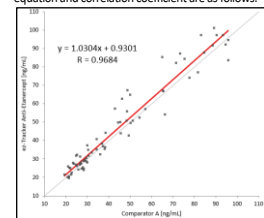
Accuracy

The accuracy was confirmed by testing with 3 different lots of ez-Tracker Anti-Etanercept. The tests were repeated 10 times at each concentration of the control standard.

Anti-Etanercept [ng/mL]	Lot 1	Lot 2	Lot 3	AVG	Recovery (%)
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.83	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

Comparability

Anti-Etanercept concentration of 74 clinical samples were quantified independently with ez-Tracker Anti-Etanercept and comparator A as per prescribed test procedures. Test results were compared, and their comparability was investigated with linear regression and correlation coefficient (R). The regression equation and correlation coefficient are as follows.



REFERENCES

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II C fusion protein: Report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*. 2017 Aug;447:14-22.
2. Bartelds GM, Kriekamp CT, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-tumor necrosis factor against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.
3. Wolinski GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) *Pediatric Rheumatology* volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Santamari R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:975-83.
6. Kriekamp CT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafere FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2019, Vol. 56(1) 28-41.
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterology* 2016;0:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

UTILISATION PRÉVUE

ez-Tracker Anti-Etanercept est un test immunologique en fluorescence (FIA) destiné à la mesure quantitative des anticorps libres contre etanercept dans le sang total/sérum humain. Pour un usage de diagnostic *in vitro* uniquement.

INTRODUCTION

Etanercept est une protéine de fusion dimérique composée de la portion extracellulaire du récepteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) humain liée à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine 1 (IgG1) et utilisée pour traiter ou gérer diverses maladies inflammatoires chroniques, notamment l'arthrite rhumatoïde (AR), l'arthrite idiopathique juvénile (AIJ) et l'arthrite psoriasique (AP), le psoriasis en plaques et la spondylarthrite ankylosante (SA) en agissant en tant qu'inhibiteur du TNF (TNF α)^[1].

Des essais cliniques ont démontré qu'un faible niveau de médicament circulant est associé à l'absence de réponse clinique au traitement anti-TNF α ^[2,3]. La principale préoccupation concernant la perte de réponse clinique est le développement d'anticorps dirigés contre les médicaments anti-TNF. Ceux-ci peuvent se lier spécifiquement aux médicaments, les neutraliser ou les éliminer, ce qui diminue leur efficacité^[4].

Par conséquent, la mise en œuvre du suivi thérapeutique des médicaments dans les soins cliniques standard peut avoir le potentiel d'améliorer l'efficacité et la sécurité du traitement par les médicaments anti-TNF α ^[5,6,7].

ez-Tracker Anti-Etanercept est utilisé pour la détection quantitative des anticorps libres contre l'etanercept dans le sérum et le sang total. Ce test pourrait fournir des informations pertinentes sur le traitement thérapeutique approprié.

PRINCIPES

ez-Tracker Anti-Etanercept utilise un immunoessai de pontage pour la détection des anticorps dirigés contre l'etanercept.

Les anticorps anti-etanercept du prélevement sont mis en relation avec de l'etanercept marqué par fluorescence et biotine, formant des complexes immuns qui migrent sur une matrice de nitocellulose pour être capturés par l'autre streptavidine immobilisée sur une bande de test.

Plus il y a d'anticorps dirigés contre l'etanercept dans l'échantillon, plus des complexes immuns sont formés, ce qui entraîne un signal de fluorescence plus fort, qui est traité par l'appareil pour les tests ez-Tracker afin de montrer la concentration d'anti-etanercept libre dans l'échantillon.

COMPOSANTS

ez-Tracker Anti-Etanercept se compose de «cartouches».

■ Chaque sachet en aluminium scellé contient deux cartouches.

■ Chaque cartouche emballée dans un sachet en aluminium contient trois composants qui sont la cartouche, le détecteur et le diluant.

■ La cartouche possédée une membrane qu'on appelle la bandelette de test, et qui est enduite de streptavidine sur la ligne de test, et d'IgG de poulet sur la ligne témoin.

■ La partie détecteur contient 2 granules contenant un conjugué de fluorescence d'etanercept, un conjugué de fluorescence anti-IgG de poulet, un conjugué de biotine d'etanercept, de l'albumine de sérum bovin (BSA) en tant que stabilisant dans un tampon de tris-hydrochlorure.

■ La partie diluant contient du Tween 20 en tant que détergent et de l'azide de sodium en tant que conservateur dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS).

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

■ Pour un usage de diagnostic *in vitro* uniquement.

■ Suivez les instructions et la procédure décrites dans les «Instructions d'utilisation».

■ Utilisez uniquement des échantillons frais et évitez de les exposer à la lumière directe du jour.

■ Les numéros des lots de tous les composants tests (cartouches et puces d'ID) doivent correspondre les uns aux autres.

■ N'interchangez pas les composants tests entre les différents lots, n'utilisez pas les composants testés après la date d'expiration, car cela pourrait donner lieu à des résultats de test incorrects.

■ Ne réutilisez pas les cartouches. Une cartouche doit être utilisée pour tester un seul échantillon.

■ La cartouche doit être scellée dans son sachet original jusqu'à l'utilisation. N'utilisez pas une cartouche dont le sachet est endommagé ou est déjà ouvert.

■ Les échantillons congelés ne peuvent être décongelés qu'une seule fois. Pour le transport, il faudra emballer les échantillons conformément aux réglementations locales. Les échantillons atteints d'hémolyse et/ou d'hyperlipidémie grave ne doivent pas être utilisés.

■ Si les composants du test et les échantillons sont stockés dans un réfrigérateur, laissez ceux-ci revenir à température ambiante pendant environ 30 minutes avant de les utiliser.

■ L'instrument de test d'ez-Tracker peut produire une légère vibration durant son utilisation.

■ Les cartouches usagées, les C-Tip et les cônes de pipettes doivent être manipulés avec soin et éliminés de façon appropriée conformément aux réglementations locales.

■ Les cartouches contiennent de l'acide de sodium (NaOH) qui est susceptible de provoquer certains problèmes de santé comme des convulsions, une

faible tension, un pouls ralenti, une perte de conscience, des lésions pulmonaires et une défaillance respiratoire. Évitez le contact avec les yeux, les yeux et les vêtements. En cas de contact avec les yeux, rincez immédiatement à l'eau claire.

■ Aucune interférence avec la biotine n'a été observée avec les tests ez-Tracker Anti-Etanercept lorsque la concentration en biotine dans l'échantillon était inférieure à 500 ng/mL. Si un patient a pris de la biotine à des doses supérieures à 0,03 mg/jour, il est recommandé de le rétester 24 heures plus tard après avoir cessé la prise de biotine.

■ ez-Tracker Anti-Etanercept fournit des résultats précis et fiables sous réserve des conditions suivantes.

ez-Tracker Anti-Etanercept doit être utilisé conjointement avec l'instrument de test d'ez-Tracker. Il est nécessaire d'utiliser l'anti-captant recommandé.

Anticaptant recommandé

K₂ EDTA, Na₂ EDTA, Citrate de sodium, Héparine de lithium, Héparine de sodium

■ Il faut utiliser un C-Tip dans les cas suivants.

■ L'usage de C-Tip fourni avec le kit est recommandé pour obtenir des résultats corrects.

■ Le sang entre doit être testé immédiatement après sa collecte.

■ N'effectuez pas un test avec un C-Tip en Mode général. Cela peut aboutir à des résultats erronés. Tout excès de sang entre autour de l'embut en C doit être éliminé.

Afin d'éviter la contamination croisée, veuillez ne pas réutiliser le même C-Tip pour plusieurs échantillons. La cartouche ez-Tracker doit être insérée et positionnée dans le porte-cartouche avant de procéder à la collecte de l'échantillon de sang.

■ Lors de la collecte du sang, veillez à ne pas former de bulles d'air dans le C-Tip.

LIMITATIONS DU SYSTÈME DE TEST

■ Le test peut donner de faux résultats positifs en raison de réactions croisées et/ou de l'adhérence non spécifique de certains composants de l'échantillon aux anticorps de capture/détecteur.

■ Le test peut donner de faux résultats négatifs en raison de la non réactivité de l'anticorps anti-médicament qui est le plus commun si l'épétope est masqué par certains composants inconnus, ce qui rend impossible la détection ou la capture par les anticorps. L'instabilité ou la dégradation de l'anticorps anti-médicament avec le temps et/ou la température peut également provoquer des résultats faux négatifs car cela rend le médicament méconnaissable par les anticorps.

■ D'autres facteurs peuvent interférer avec le test et provoquer des résultats erronés, comme les erreurs techniques/de procédure, la dégradation des composants/réactifs du test ou la présence de substance interférant dans les échantillons testés.

■ Tout diagnostic technique basé sur les résultats du test doit être appuyé par un jugement global donné par

le médecin concerné, combiné aux symptômes cliniques et aux résultats des autres tests pertinents.

STOCKAGE ET STABILITÉ

Conditions de stockage			
Composant	Température de stockage	Durée de vie	Remarque
Cartouche	2 à 30 °C	20 mois	Non-ouvert
		1 mois	Refermé

■ Remettez les cartouches anormales dans le sac avec fermeture zip-lock des cartouches de rechange qui contient le sachet de dessiccateur. Refermer la fermeture zip en entrie.

MATÉRIEL AUX FOURNIS

REF ETE 003-24

Composants de ez-Tracker Anti-Etanercept

Cartouche	CART	24
cônes de pipette (pochette zip-lock)	P-T	24
C-Tip (pochette zip-lock)	C-T	24
Puces ID	ID-C	1
Sac zip-lock de cartouche de rechange	SCZB	1
Instructions d'utilisation	IFU	1

MATÉRIEL REQUIS MAIS FOURNIS À LA DEMANDE

Les articles suivants peuvent être achetés séparément d'ez-Tracker Anti-Etanercept.

■ Veuillez contacter notre département des ventes pour plus d'informations.

■ ez-Track[®]

REF ETE 001

■ ez-Tracker Anti-Etanercept Control

REF ETE 003-C

■ ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator

REF ETE 003-CAL

COLLECTE ET TRAITEMENT DES ÉCHANTILLONS

ez-Tracker Anti-Etanercept sert à tester les échantillons de sang total/sérum humain.

■ Il est recommandé de procéder au test dans les 24 heures suivant la collecte.

■ Le sérum doit être séparé du caillot par la centrifugation dans les 3 heures suivant la collecte du sang total.

■ Le sérum peut être conservé pendant une semaine entre 2 et 8 °C avant d'être testé. Si le test doit être réalisé plus d'une semaine après la collecte, il faudra congeler le sérum à -20 °C.

■ Le sérum ne présente pas de différence de performance lorsqu'il est stocké à -20 °C pendant un mois.

■ Cependant, il ne faudra, sous aucun prétexte, conserver des échantillons de sang total au congélateur.

■ Les cycles de congélation-décongélation peuvent affecter les résultats des tests, aussi ne recongelez pas des échantillons décongelés.

■ Collecte de sang entre à l'égale de l'embut en C

1 Tenez le C-Tip horizontalement et touchez la surface de la goutte de sang avec le bout du C-Tip.

2 L'action capillaire aspirera automatiquement l'échantillon dans le cône.

3 Essuyez tout excès de sang autour de l'embut.

- 4) Vérifier si le C-Tip est rempli de façon correcte et si le lecteur de l'ex-Tracker est réglé sur le mode « C-Tip ».

CONFIGURATION DU TEST

- Vérifier les composants du coffret **ex-Tracker Anti-Etanercept** tels que décrits ci-dessous : Cartouches, cônes de pipette, C-Tip, une puce d'ID, un sac zip-lock de cartouche de recharge et les instructions d'utilisation.
- Les numéros des lots de tous les composants tests (cartouches et puces d'ID) doivent correspondre les uns aux autres.
- Si la cartouche scellée a été conservée dans un réfrigérateur, placez-la sur une surface propre et plate à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant de réaliser le test.
- Activez l'instrument de test **ex-Tracker**.
- Videz la boîte de l'embout.
- Insérez la puce d'ID dans le « port de puce d'ID ».
- ※ **Veuillez consulter le mode d'emploi de l'instrument de test d'ex-Tracker pour connaître toutes les informations et instructions d'utilisation.**

PROCÉDURE DE TEST

General mode (Mode general)

- 1) Insérez une cartouche dans le porte-cartouche.
- 2) Insérez un embout dans le trou pour embout de la cartouche.
- 3) Sélectionnez le « General mode » dans l'instrument de test **ex-Tracker**.
- 4) Prélèvez 100 µL d'échantillon (sang total/sérum/témoin) à l'aide d'une pipette, puis placez-le dans le puits à échantillon de la cartouche.
- 5) Appuyez sur le bouton « Start » sur l'écran.
- 6) Les résultats du test s'afficheront sur l'écran au bout de 10 minutes.

C-Tip mode (Mode C-Tip)

- 1) Insérez une cartouche dans le porte-cartouche.
- 2) Prélèvez 30 µL d'échantillon de sang entier à l'aide d'un C-Tip.
- 3) Insérez le C-Tip rempli de sang entier dans le puits à cône de la cartouche.
- 4) Sélectionnez le mode « C-Tip mode » dans l'instrument de test **ex-Tracker**.
- 5) Appuyez sur le bouton « Start » sur l'écran.
- 6) Les résultats du test s'afficheront sur l'écran au bout de 10 minutes.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE TEST

- L'instrument de test **ex-Tracker** calcule les résultats de test automatiquement et affiche la concentration d'Anti-Etanercept de l'échantillon de test en ng/mL.
- Gamme de mesures De 10 à 100 ng/mL

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- Les tests de contrôle de la qualité sont partie des bonnes pratiques d'essai pour confirmer les résultats attendus et valider le test. Ils doivent être effectués à intervalles réguliers.
- Les tests de contrôle de la qualité doivent également être effectués chaque fois que la validité des résultats du test est mise en doute.
- Les matériaux témoins sont fournis à la demande avec l'**ex-Tracker Anti-Etanercept**. Pour plus d'informations concernant l'obtention des matériaux témoins, veuillez contacter le Département des ventes de Bioss (Veuillez consulter les instructions d'utilisation des matériaux témoins).

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES PERFORMANCES

Spécificité analytique

- Limite du blanc (LoB)	3,06 ng/mL
- Limite de détection (LoD)	4,22 ng/mL
- Limite de quantification (LoQ)	10,00 ng/mL

Effet croisé aux concentrations élevées

Il n'y a pas un effet croisé aux concentrations élevées lorsque la concentration d'anti-etanercept atteint les 30 000 ng/mL.

Spécificité analytique

Réactivité croisée

Les résultats de test d'**ex-Tracker Anti-Etanercept** n'ont pas présenté une réactivité croisée significative avec ces biomolécules.

Matériaux de réactivité croisée	Concentration
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1 000 ng/mL
Anti-adalimumab	1 000 ng/mL
Anti-vedolizumab	1 000 ng/mL
Anti-golimumab	1 000 ng/mL

Interférence

Les interférences testés dans le tableau suivant ont été ajoutés à l'échantillon testé avec la concentration indiquée ci-dessous. Les résultats de test d'**ex-Tracker Anti-Etanercept** ont présenté aucune interférence significative avec ces matériaux.

Matériaux interférent	Concentration
Hémoglobine	1 000 mg/dL
Bilirubine	40 mg/dL
Triglycéride	1 500 mg/dL
Facteur rhumatoïde	80 IU/dL
Albumine de sérum humain	12 g/dL

Précision

Étude sur un site unique
 Répétabilité (précision à l'intérieur d'une même série)
 Précision à l'intérieur d'un laboratoire (précision totale)
 Précision d'un lot à l'autre
 3 lots d'**ex-Tracker Anti-Etanercept** ont été testés sur une période de 20 jours. Chaque matériau

standard a été testé 2 fois par jour. Chaque matériau a été dupliqué pour chaque test.

Étude sur plusieurs sites

Reproductibilité

1 lot d'**ex-Tracker Anti-Etanercept** a été testé sur une période de 5 jours sur 3 sites différents (avec 1 personne par site et 1 instrument par site) Chaque matériau standard a été testé 1 fois par jour et répété 5 fois par jour.

Anti-Etanercept	Répétabilité	Precision totale
[ng/mL]	Moyenne CV (%)	Moyenne CV (%)
15	15,19 6,6	15,09 6,8
30	29,08 8,1	29,23 7,6
60	58,52 6,9	58,99 6,4

Anti-Etanercept	Précision d'un lot à l'autre	Reproductibilité
[ng/mL]	Moyenne CV (%)	Moyenne CV (%)
15	14,98 6,7	15,03 6,2
30	29,14 8,0	29,51 7,8
60	58,83 6,3	60,69 5,4

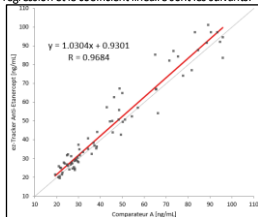
Exactitude

L'exactitude a été confirmée par le test de 3 lots différents d'**ex-Tracker Anti-Etanercept**. Les tests ont été répétés 10 fois pour chacune des concentrations du témoin standard.

Anti-Etanercept	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Moyenne	Récupération (%)
22,14	23,13	21,90	22,31	22,44	101,4
35,83	36,39	36,72	35,99	36,37	101,5
57,50	57,56	56,97	57,40	57,31	99,7
71,43	73,13	75,75	69,54	72,80	101,9
86,67	91,19	87,60	90,02	89,60	103,4

Comparabilité

La concentration d'Etanercept de 74 échantillons cliniques a été quantifiée indépendamment avec l'**ex-Tracker Anti-Etanercept** et le comparateur A conformément aux procédures de test requises. Les résultats des tests ont été comparés, et leur comparabilité a été étudiée via la régression linéaire et le coefficient de corrélation (R). L'équation de régression et le coefficient linéaire sont les suivants.



RÉFÉRENCES

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*. 2017; 447:14-22.
2. Bartelds GW, Kriekkaert CJ, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-drug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.
3. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bengkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) *Pediatric Rheumatology* volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmarti R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:975-83
6. Kriekkaert CJ, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lefebvre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau A, Magdeleine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R78.
8. IG Sanchez-Hernandez, N. Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2019; Vol. 56(1) 28-41.
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterology* 2016;0:1-12.



ez-Tracker Anti-Etancept

USO PREVISTO

ez-Tracker Anti-Etancept es un inmunosensayo de fluorescencia (FIA) para la determinación cuantitativa de anticuerpos libres contra etancept en sangre total/suero humanos.

Solo para uso de diagnóstico *in vitro*.

INTRODUCCIÓN

Etancept es una proteína de fusión dimerica compuesta por la porción extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) humano enlazada a la porción Fc de la inmunoglobulina humana 1 (IgG1) que se utiliza para tratar o controlar diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil (AIJ) y artritis psoriásica (AP), así como en placas y espondilitis anquilosante (EA) al actuar como inhibidor del TNF α (TNF α) [1]. En los ensayos clínicos se ha demostrado que un bajo nivel de fármaco circulante se asocia con la falta de respuesta clínica a la terapia anti-TNF [2,3]. La principal preocupación acerca de la pérdida de respuesta clínica es el desarrollo de anticuerpos contra los fármacos anti-TNF. Estos pueden unirse específicamente a los fármacos y neutralizarlos o eliminarlos, lo que disminuye su eficacia [4].

Por lo tanto, la implementación del monitoreo terapéutico de medicamentos en la atención clínica estándar puede tener el potencial de mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos anti-TNF [5,6].

ez-Tracker Anti-Etancept se utiliza para la detección cuantitativa de anticuerpos libres contra el etancept en suero y sangre completa. Esta prueba puede proporcionar información relevante sobre el tratamiento terapéutico apropiado.

PRINCIPIO

ez-Tracker Anti-Etancept utiliza un inmunosensayo de puente para la detección de anticuerpos contra etancepto.

Los anticuerpos anti-etancepto de la muestra se unen con etancepto marcado con fluorescencia y biotina, formando complejos inmunes que migran hacia la matriz de nitrocelulosa para ser capturados por la otra estreptavidina inmovilizada en una tira de prueba.

Más anticuerpos contra etancepto en la muestra formarán más complejos inmunes que conducen a una señal de fluorescencia más intensa, que es procesada por el instrumento para los tests de ez-Tracker y mostrar la concentración de anti-etancepto libre en la muestra.

COMPONENTES

ez-Tracker Anti-Etancept está compuesto de «cartuchos».

Cada bolsa de papel de aluminio sellada contiene dos cartuchos.

Cada cartucho empaquetado en una bolsa de papel de aluminio tiene tres componentes incluyendo un cartucho, un detector y un diluyente.

- La parte del cartucho contiene la membrana llamada tira de prueba que tiene estreptavidina en la línea de prueba y IgG de pollo en la línea de control.
- La parte del detector contiene conjugado de Etancept de fluorescencia, conjugado de antipolvo IgG de fluorescencia, conjugado de biotina-Etancept en un tampón de tris-hidrócloruro.
- La parte del diluyente contiene azida de sodio como conservante en solución salina tamponada con fosfato (PBS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Solo para uso de diagnóstico *in vitro*.
- Siga las instrucciones y los procedimientos descritos en estas «instrucciones de uso».
- Utilice solo muestras frescas y evite la luz solar directa.
- No mezcle lotes de todos los componentes del test (cartucho y chip de ID) deben coincidir.
- No intercambie componentes de test entre lotes diferentes o utilice los componentes del test después de la fecha de caducidad, cualquiera de los cuales podrían arrojar resultados de prueba incorrectos.
- No reutilice los cartuchos. Un cartucho debe utilizarse para analizar una sola muestra.
- El cartucho debe permanecer sellado en su bolsa original hasta justo antes de su uso. No utilice un cartucho si la bolsa está dañada o ya ha sido abierta.
- La muestra congelada debe descongelarse solo una vez. Para su transporte, las muestras deben ser empaquetadas de acuerdo con las regulaciones locales. Un muestra con hemólisis y/o hiperlipidemia no debe ser utilizada.
- Si los componentes y/o muestras del test se almacenan en un refrigerador, entonces permita que el cartucho y la muestra estén a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de su uso.
- El instrumento para pruebas ez-Tracker puede generar una ligera vibración durante su uso.
- Los cartuchos, puntas C y puntas de pipeta usadas deben manipularse con cuidado y descartarse mediante un método adecuado de conformidad con las regulaciones locales correspondientes.
- El cartucho contiene azida de sodio (NaN₃) y puede causar ciertos problemas de salud como convulsiones, presión arterial y frecuencia cardíaca bajas, pérdida del conocimiento, lesión pulmonar e insuficiencia respiratoria. Evite el contacto con la piel, los ojos y la ropa. En caso de contacto, aclare inmediatamente con agua corriente.
- No ha sido observada interferencia de Biotina en el ez-Tracker Anti-Etancept cuando la concentración de biotina en la muestra es inferior a 500 ng/mL. Si un paciente ha estado tomando biotina en dosis superiores a 0.03 mg diarios, se recomienda hacer un test 24 horas después de suspender de la ingesta de biotina.

ez-Tracker Anti-Etancept proporcionará resultados precisos y fiables sujetos a las siguientes condiciones.

ez-Tracker Anti-Etancept solo debe utilizarse en combinación con el instrumento pruebas ez-Tracker. Se debe utilizar el anticoagulante recomendado.

Anticoagulante recomendado

K₂ EDTA, Na₂ EDTA, Citrato de Na,
Heparina de litio, Heparina de Na

La ez-Tracker debe utilizarse cuando se den las siguientes condiciones.

- Se recomienda la C-tip proporcionada con el kit para obtener un resultado de prueba correcto.
- La sangre total debe ser testada inmediatamente tras su extracción.
- No realice un test con C-tip en el Modo General. Podría arrojar un resultado erróneo.
- Se debe limpiar el exceso de sangre total alrededor de la C-tip.
- Para evitar la contaminación cruzada, no reutilice la C-tip para varias muestras.
- El cartucho de ez-Tracker debe insertarse y posicionarse en el soporte del cartucho antes de la extracción de la muestra de sangre.
- Al extraer la sangre, tenga cuidado de no crear burbujas de aire en la C-tip.

LIMITACIONES DEL SISTEMA DE TEST

- El test podría arrojar resultado(s) de falso positivo debido a las reacciones cruzadas y/o adhesión no específica de ciertos componentes de la muestra a los anticuerpos de captura/detector.
- El test podría arrojar resultado(s) de falso negativo debido a la falta de respuesta del anticuerpo antimedamentos que es lo más habitual si el epitopo está emascarado por algunos compuestos desconocidos, por lo que los anticuerpos no pueden detectarlo ni capturarlo. La inestabilidad o degradación del anticuerpo antimedamentos con el tiempo y/o la temperatura también puede arrojar falsos negativos ya que hace irreconectable al medicamento por parte de los anticuerpos.
- Otros factores pueden interferir con el test y arrojar resultados erróneos como errores técnicos/procedimentales, degradación de los componentes/reactivos del test o presencia de sustancias interferentes en las muestras del test.
- Cualquier diagnóstico clínico basado en resultados de un test debe ser apoyado por un juicio integral del médico concierne en combinación con síntomas clínicos y otros resultados de test relevantes.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Condiciones de almacenamiento			
Componentes	Temperatura de almacenamiento	Vida útil	Nota
Cartucho	2 – 30 °C	20 meses	Sin abrir
		1 mes	Resellado

Devolva un cartucho no utilizado a la bolsa con cierre hermético del cartucho de repuesto que contiene el paquete desecante. Vuelva a sellar a lo largo de todo el borde del cierre hermético.

MATERIALES INCLUIDOS

REF ETE 003-24

Componentes del ez-Tracker Anti-Etancept

Cartucho	CART	24
Punta de pipeta (bolsa hermética)	P-T	24
Punta en C (bolsa hermética)	C-T	24
Chip de ID	ID-C	1
Bolsa hermética para cartucho de repuesto	SC2B	1
Instrucciones de uso	IFU	1

MATERIALES REQUERIDOS PERO PROPORCIONADOS BAJO PEDIDO

Los siguientes artículos pueden adquirirse por separado a ez-Tracker Anti-Etancept. Para más información contacte con nuestro departamento de ventas.

ez-Tracker¹

REF ETE 001

ez-Tracker Anti-Etancept Control

REF ETE 003-C

ez-Tracker Anti-Etancept Calibrator

REF ETE 003-CAL

RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS

El tipo de muestra para ez-Tracker Anti-Etancept es sangre total/suero humanos.

- Se recomienda muestra la muestra dentro de las 24 horas posteriores a su extracción.
- El suero debe separarse del coágulo por centrifugación durante las 3 horas después de la extracción de la sangre total.
- El suero puede guardarse durante una semana a 2-8 °C antes de ser testado. Si la prueba se retrasa más de una semana, el suero debe congelarse a -20 °C.
- El suero almacenado y congelado a -20 °C durante 1 mes no mostró diferencias de rendimiento.
- Sin embargo, la muestra de sangre total en ningún caso debe conservarse en un congelador.
- Dado que un ciclo repetido de congelación y descongelación puede afectar al resultado de la prueba, no vuelva a congelar muestras previamente congeladas.
- Extracción de muestra de sangre total utilizando un C-tip
 - Sostenga la C-tip horizontalmente y toque la superficie de la gota de sangre con la C-tip.
 - La acción capilar extraerá automáticamente la muestra de sangre en la C-tip y se detendrá.
- Limpie cualquier exceso de sangre alrededor de la punta.
- Vuelva a verificar si la sangre total se llena con precisión en la C-tip y el lector ez-Tracker está listo para un test en el «modo C-tip».

CONFIGURACIÓN DE LA PRUEBA

Compruebe los componentes del ez-Tracker Anti-Etancept como se describe a continuación:

Cartuchos, puntas de pipeta, C-tip, un chip de ID, una bolsa hermética de cartucho de repuesto y unas instrucciones de uso.

- Los números de lote de todos los componentes del test (cartucho y chip de ID) deben coincidir.

- Si el cartucho sellado ha sido almacenado en un refrigerador, colóquelo en una superficie limpia y plana a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la prueba.

- Active el instrumento para pruebas ez-Tracker.

- Vacíe la caja de la punta.

- Inserte el chip de ID en el «puerto de chip de ID».

- Consulte el manual de operación del instrumento para pruebas ez-Tracker para obtener información completa e instrucciones de operación.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

General mode (Modo general)

1. Inserte un cartucho en el soporte del cartucho.
2. Inserte una punta en el orificio de la punta del cartucho.
3. Seleccione el « General mode » en el instrumento para pruebas ez-Tracker.
4. Tome 100 µL de la muestra (sangre total/suero /control) utilizando una pipeta y dispóngalos en el pocillo de muestra del cartucho.
5. Pulse el botón «Start» en la pantalla.
6. El resultado de la prueba se mostrará en la pantalla transcurridos 10 minutos.

C-tip mode (Modo punto en C)

1. Inserte un cartucho en el soporte del cartucho.
2. Tome 30 µL de sangre total utilizando una C-tip.
3. Inserte una C-tip llena de sangre total en el orificio de la punta del cartucho.
4. Seleccione el « C-tip mode » en el instrumento para pruebas ez-Tracker.
5. Pulse el botón «Start» en la pantalla.
6. El resultado de la prueba se mostrará en la pantalla transcurridos 10 minutos.

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DEL TEST

- El instrumento para pruebas ez-Tracker calcula el resultado de la prueba automáticamente y muestra la concentración de Anti-Etanercept de la muestra del test en términos de ng/mL.
- Intervalo de funcionamiento: 10 - 100 ng/mL.

CONTROL DE CALIDAD

- Las pruebas de control de calidad son parte de las buenas prácticas de prueba para confirmar los resultados esperados y la validez del ensayo y deben realizarse a intervalos regulares.

- Las pruebas de control de calidad también deben realizarse siempre que haya alguna duda sobre la validez de los resultados de la prueba.

- Se proporcionan materiales de control bajo demanda con **ez-Tracker Anti-Etanercept**. Para más información sobre la obtención de materiales de control, contacte con el Departamento de Ventas de Biosynex para obtener ayuda. (Consulte las instrucciones para el uso de material de control).

CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO

Specificidad analítica

- Límite de blanco (LoB)	3.06 ng/mL
- Límite de detección (LoD)	4.22 ng/mL
- Límite de cuantificación (LoQ)	10.00 ng/mL

Efecto gancho de dosis alta

No hay efecto gancho de dosis alta en una concentración de anti-etanercept de hasta 30,000 ng/mL.

Especificidad analítica

- Reactividad cruzada

Los resultados de la prueba **ez-Tracker Anti-Etanercept** no mostraron ninguna reactividad cruzada significativa con estas biomoléculas.

Materiales de reactividad cruzada	Concentración
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1,000 ng/mL
Anti-adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-golimumab	1,000 ng/mL

Interferencia

Los interferentes enumerados en la siguiente tabla se agregaron a la muestra de prueba en la concentración mencionada a continuación. Los resultados de la prueba **ez-Tracker Anti-Etanercept** no mostraron ninguna interferencia significativa con estos materiales.

Materiales interferentes	Concentración
Hemoglobina	1,000 mg/dL
Bilirrubina	40 mg/dL
Triglicéridos	1,500 mg/dL
Factor reumatoide	80 IU/mL
Albumina de suero humano	12 g/dL

Precisión

Estudio en un mismo espacio

Repetibilidad (precisión dentro de la ejecución)

Precisión dentro del laboratorio (Precisión total)

Precisión lote a lote

3 lotes de **ez-Tracker Anti-Etanercept** fueron probados durante 20 días. Cada material estándar fue probado 2 veces al día. Para cada prueba, se duplicó cada material.

Estudio en varios espacios

Reproducibilidad

1 lote de **ez-Tracker Anti-Etanercept** fue probado durante 5 días en 3 espacios diferentes (1 persona por espacio, 1 instrumento por espacio). Cada material estándar fue probado 1 vez y 5 réplicas al día.

Anti-Etanercept [ng/mL]	Repetibilidad		Precisión total	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	15.19	6.6	15.09	6.8
30	29.08	8.1	29.23	7.6
60	58.52	6.9	58.99	6.4
Anti-Etanercept [ng/mL]	Repetibilidad lote a lote		Reproducibilidad	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	14.98	6.7	15.03	6.2
30	29.14	8.0	29.51	7.8
60	58.83	6.3	60.69	5.4

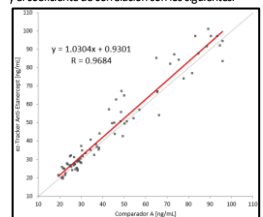
Exactitud

La exactitud fue confirmada por el testado con 3 lotes diferentes de **ez-Tracker Anti-Etanercept**. Las pruebas fueron repetidas 10 veces en cada concentración de estándar de control.

Anti-Etanercept [ng/mL]	Lote 1	Lote 2	Lote 3	AVG	Recuperación (%)
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.83	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

Comparabilidad

La concentración de Anti-Etanercept de 74 muestras clínicas fueron cuantificados de manera independiente con **ez-Tracker Anti-Etanercept** y el comparador A según los procedimientos de prueba prescritos. Los resultados del test fueron comparados y su comparabilidad fue investigada con regresión lineal y coeficiente de correlación (R). La ecuación de regresión y el coeficiente de correlación son los siguientes.



REFERENCIAS

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*. 2017 Aug;447:14-22.
2. Bartelds GW, Kriekraert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1469-8.
3. Wolinski GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatric Rheumatology volume 19, Article number: 59* (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:975-83.
6. Kriekraert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeyre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2019; Vol. 56(1) 28-41.
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterology* 2016;0:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

USO PREVISTO

ez-Tracker Anti-Etanercept è un test immunologico a fluorescenza (FIA) per la determinazione quantitativa di anticorpi liberi contro etanercept su sangue intero/siero umano.

Solo per uso diagnostico in vitro.

INTRODUZIONE

L'etanercept è una proteina di fusione dimera composta dalla porzione extracellulare del recettore del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) umano legata alla porzione Fc dell'immunoglobulina umana 1 (IgG1) utilizzata per trattare o gestire una varietà di malattie infiammatorie croniche, tra cui l'artrite reumatoide (AR), l'artrite idiopatica giovanile (AJG) e l'artrite psoriasica (AP), la psoriasi a placche e la spondilite anchilosante (SA) agendo come inibitore del TNF α (TNF) [1].

Gli studi clinici hanno dimostrato che un basso livello di farmaco circolante è associato all'assenza di risposta clinica alla terapia anti-TNF [2,3]. La principale preoccupazione riguardo alla perdita della risposta clinica è lo sviluppo di anticorpi contro i farmaci anti-TNF. Questi possono legarsi specificamente ai farmaci e neutralizzarli o eliminarli, riducendone l'efficacia [4].

Tuttavia, l'implementazione del monitoraggio terapeutico dei farmaci nell'assistenza clinica standard può avere il potenziale per migliorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con farmaci anti-TNF [5,6].

ez-Tracker Anti-Etanercept è utilizzato per una rilevazione quantitativa degli anticorpi liberi verso l'etanercept nel siero e nel sangue intero. Questo test potrebbe fornire informazioni rilevanti sul trattamento terapeutico appropriato.

PRINCIPIO

ez-Tracker Anti-Etanercept utilizza un immunoassay di panning per la rilevazione degli anticorpi contro l'etanercept.

Gli anticorpi anti-etanercept del campione vengono panningati con etanercept marcato con fluorescenza e biotina, formando complessi immuni che migrano sulla matrice di nitrocellulosa per essere catturati dall'altra streptavidina immobilizzata su una striscia di prova. Più anticorpi contro l'etanercept sono presenti nel campione, più complessi immuni vengono formati, il che porta a un segnale di fluorescenza più forte, che viene elaborato dallo strumento per i test di ez-Tracker per mostrare la concentrazione di anti-etanercept libero nel campione.

COMPONENTI

ez-Tracker Anti-Etanercept è costituito da "cartuccia". Ogni confezione di alluminio sigillata contiene due cartucce.

Ogni cartuccia contenuta in una confezione di alluminio presenta tre componenti tra cui una parte di cartuccia, una parte di rilevatore e una parte di diluente.

La parte di cartuccia contiene la membrana denominata striscia reattiva, la quale contiene streptavidina sulla banda del test e igT di polio sulla linea di controllo.

La parte di rilevatore contiene coniugato Etanercept a fluorescenza, coniugato anti-igT di polio a fluorescenza, coniugato biotina-Etanercept in un tampone tris-cloridato.

La parte di diluente contiene azzurro di solco come conservante in tampone fosfato salino (PBS).

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Solo per uso diagnostico in vitro.

Seguire le istruzioni e le procedure descritte in queste "Istruzioni per l'uso".

Utilizzare solo campioni freschi ed evitare la luce diretta del sole.

I numeri di lotti di tutti i componenti di analisi (cartuccia e ID chip) devono corrispondere tra loro.

Non scambiare i componenti di analisi tra lotti diversi né utilizzare i componenti di analisi dopo la data di scadenza, poiché si potrebbe produrre risultati errati.

Non riutilizzare le cartucce. Una cartuccia deve essere utilizzata per l'analisi di un solo campione.

La cartuccia deve rimanere sigillata nella sua confezione originale fino al momento dell'uso. Non utilizzare una cartuccia se la confezione è danneggiata o è già stata aperta.

I campioni congelati deve essere scongelati una sola volta. Per la spedizione, i campioni devono essere imballati secondo le normative locali. Non devono essere utilizzati campioni con grave emolisi e/o iperlipidemia.

Se i componenti di analisi e/o il campione sono conservati in frigorifero, lasciare la cartuccia e il campione a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima dell'uso.

Lo strumento per test ez-Tracker può generare leggere vibrazioni durante l'uso.

Le cartucce, i C-tip e i puntali delle pipette usati devono essere smangiati con cura e smaltiti con un metodo appropriato in conformità alle normative locali pertinenti.

La cartuccia contiene azzurro di sodio (Na N_3) e può causare problemi di salute come convulsioni, bassa pressione sanguigna ed abbassamenti della frequenza cardiaca, perdita di coscienza, lesioni polmonari e insufficienza respiratoria. Evitare il contatto con gli occhi, la pelle e gli indumenti. In caso di contatto, risciacquare immediatamente con acqua corrente.

Non si è osservata alcuna interferenza della biotina in ez-Tracker Anti-Etanercept in caso di concentrazioni nel campione inferiori a 500 ng/mL. Se un paziente ha assunto biotina a un dosaggio superiore a 0,03 mg al giorno, si consiglia di eseguire nuovamente il test 24 ore dopo l'interruzione dell'assunzione di biotina.

ez-Tracker Anti-Etanercept fornisce risultati accurati e affidabili soggetti alle condizioni seguenti.

ez-Tracker Anti-Etanercept deve essere utilizzato solo insieme allo strumento per test ez-Tracker.

Si deve usare uno degli anticoagulanti consigliati.

Anticoagulante consigliato

K $_2$ EDTA, Na $_2$ EDTA, Citrato di sodio,

Eparina di litio, Eparina di sodio

Il C-tip deve essere utilizzato quando sono soddisfatte le seguenti condizioni.

Utilizzare il C-tip fornito con il kit per ottenere il risultato corretto del test.

Il sangue intero deve essere analizzato subito dopo la raccolta.

Non eseguire un test con C-tip in Modalità generale. Potrebbe causare un risultato errato.

Il sangue intero in eccesso attorno al C-tip deve essere rimosso.

Al fine di prevenire la contaminazione indiretta, non riutilizzare il C-tip per vari campioni.

La cartuccia ez-Tracker deve essere inserita e posizionata nel supporto cartuccia prima della raccolta del campione di sangue.

Durante la raccolta del sangue, prestare attenzione a non creare bolle d'aria nel C-tip.

LIMITI DEL SISTEMA DI TEST

I test può produrre falsi positivi a causa delle reazioni crociate e/o dell'adesione non specifica di alcuni componenti del campione degli anticorpi di cattura/rilevatore.

I test può produrre falsi negativi a causa della mancata reattività degli anticorpi antifarmaco. Questo è un avvenimento comune nel caso in cui l'epitopo sia mascherato da componenti non identificabili, pertanto non può essere rilevato o catturato dagli anticorpi. L'instabilità o la degradazione degli anticorpi antifarmaco con il tempo e/o la temperatura può inoltre causare falsi negativi, in quanto rende il farmaco irrinconoscibile dagli anticorpi.

Altri fattori possono interferire con il test e causare risultati errati, come errori tecnici/procedurali, degradazione dei componenti/reagenti del test o presenza di sostanze interferenti nei campioni di test. Qualsiasi diagnosi clinica basata sul risultato del test deve essere supportata da una valutazione completa del medico interessato insieme ai sintomi clinici e ad altri risultati del test pertinenti.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Condizioni di conservazione			
Componente	Temperatura di conservazione	Durata	Nota
Cartuccia	2 ~ 30 °C	20 mesi	Non aperto
		1 mese	Risigliata

Riporre una cartuccia inutilizzata nella confezione della cartuccia di riserva con zip a pressione contenente dell'essiccatore. Richiudere lungo l'intero bordo della zip.

MATERIALI FORNITI

REF ETE 003-24

Componenti di ez-Tracker Anti-Etanercept

Cartuccia	CART	24
Puntale della pipetta (confezione con zip)	P-T	24
C-tip (confezione con zip)	C-T	24
ID Chip	ID-C	1
Confezione della cartuccia di riserva con zip	SCB	1
Istruzioni per l'uso	IFU	1

MATERIALI NECESSARI, MA FORNITI SU RICHIESTA

I seguenti prodotti possono essere acquistati separatamente da ez-Tracker Anti-Etanercept.

Contattare il nostro reparto vendite per ulteriori informazioni.

ez-Track!	REF ETE 001
ez-Tracker Anti-Etanercept Control	REF ETE 003-C
ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator	REF ETE 003-CAL

RACCOLTA ED ELABORAZIONE DEI CAMPIONI

Il tipo di campione per ez-Tracker Anti-Etanercept è sangue intero/siero umano.

Si consiglia di analizzare il campione entro 24 ore dalla raccolta.

Il siero deve essere separato dal coagulo mediante centrifugazione entro 3 ore dalla raccolta di sangue intero.

Il siero può essere conservato per una settimana a 2-8 °C prima di essere analizzato. Se l'analisi viene ritardata di oltre una settimana, il siero deve essere congelato a -20 °C.

Il siero conservato congelato a -20 °C per 1 mese non ha mostrato differenze di prestazioni.

Tuttavia, il campione di sangue intero non deve essere comunque conservato in congelatore.

Poiché un ciclo di congelamento-scongelo ripetuto può influire sul risultato del test, non ricongelare i campioni precedentemente congelati.

Raccolta del campione di sangue intero con C-tip

1 Tenere il C-tip orizzontalmente e toccare la superficie della goccia di sangue con la punta del C-tip.

2 Azionare capillare attira automaticamente il campione di sangue sul C-tip e si arresta.

3 Pulire il sangue in eccesso attorno alla punta.

- 4) Ricontrare se il sangue intero ha riempito accuratamente il C-tip e se il lettore ez-Tracker è pronto per un test in "Modalità C-tip".

CONFIGURAZIONE DEL TEST

- Controllare i componenti di **ez-Tracker Anti-Etanercept** come descritto di seguito: Cartuccia, puntali delle pipette, C-tip, un chip, una confezione della cartuccia di riserva con chip e istruzioni per l'uso.
- Se la cartuccia sigillata è stata conservata in frigorifero, tenerla su una superficie pulita e piana a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima del test.
- Numeri di lotto di tutti i componenti di analisi (cartuccia e ID chip) devono corrispondere tra loro.
- Accendere lo strumento per test ez-Tracker.
- Svuotare il cassetto dei puntali.
- Inserire il chip nella "porta per ID chip".

※ Fare riferimento al manuale di istruzioni dello strumento per test ez-Tracker per informazioni e istruzioni per l'uso complete.

PROCEDURA DEL TEST

General mode (Modalità generale)

- Inserire una cartuccia nel supporto per cartuccia.
- Inserire un puntale nel relativo foro della cartuccia.
- Selezionare "General mode" nello strumento per test ez-Tracker.
- Prelevare 100 µL di campione (sangue intero/siero /controlli) utilizzando una pipetta e dispensarli nel pozzetto del campione della cartuccia.
- Toccare il tasto "Start" sullo schermo.
- Il risultato del test viene visualizzato sullo schermo dopo 10 minuti.

C-tip mode (Modalità C-tip)

- Inserire una cartuccia nel supporto cartuccia.
- Prelevare 30 µL di sangue intero con C-tip.
- Inserire un C-tip pieno di sangue intero nel relativo foro della cartuccia.
- Selezionare "C-tip mode" nello strumento per test ez-Tracker.
- Toccare il tasto "Start" sullo schermo.
- Il risultato del test viene visualizzato sullo schermo dopo 10 minuti.

INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST

- Lo strumento per test ez-Tracker calcola automaticamente il risultato del test e visualizza la concentrazione di anti-Etanercept del campione in termini di ng/mL.
- Intervallo di lavoro: 10 - 100 ng/mL.

CONTROLLO DI QUALITÀ

- Il test di controllo della qualità hanno parte della buona pratica di laboratorio per confermare i risultati attesi e la validità del test, e devono essere eseguiti ad intervalli regolari.

- Il test di controllo della qualità devono essere eseguiti anche ogniqualvolta vi siano dubbi sulla validità dei risultati del test.

- I materiali di controllo sono forniti su richiesta con **ez-Tracker Anti-Etanercept**. Per ulteriori informazioni su come ottenere i materiali di controllo, contattare il reparto vendite di Biosynex per assistenza. (Fare riferimento alle istruzioni per l'uso del materiale di controllo.)

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

Sensibilità analitica

Limite del bianco (LoB)	3,06 ng/mL
Limite di rilevabilità (LoD)	4,22 ng/mL
Limite di quantificazione (LoQ)	10,00 ng/mL

Effetto hook ad alti dosi

Non è stato rilevato alcun effetto hook per concentrazioni di anti-etanercept fino a 30,000 ng/mL.

Specificità analitica

Reattività crociata

I risultati del test **ez-Tracker Anti-Etanercept** non hanno mostrato alcuna reattività crociata significativa con queste biomolecole.

Materiali a reattività crociata	Concentrazione
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-infliximab	1,000 ng/mL
Anti-adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-golimumab	1,000 ng/mL

Interferenze

Gli interferenti elencati nella tabella seguente sono stati aggiunti al campione di test alla concentrazione indicata di seguito. I risultati del test **ez-Tracker Anti-Etanercept** non hanno mostrato alcuna interferenza significativa con questi materiali.

Materiali di interferenza	Concentrazione
Emoglobina	1,000 mg/dL
Bilirubina	40 mg/dL
Trigliceridi	1,500 mg/dL
Fattore reumatoide	80 IU/mL
Albumina serica umana	12 g/dL

Precisione

Studio a sito unico

Ripetibilità (precisione di una serie)

precisione intralaboratorio (precisione totale)

Precisione da lotto a lotto

Sono stati testati 3 lotti di **ez-Tracker Anti-Etanercept** per 20 giorni. Ogni materiale standard è stato testato 2 volte al giorno. Per ogni test, ogni materiale è stato duplicato.

Studio multi-sito

Riproducibilità

È stato testato 1 lotto di **ez-Tracker Anti-Etanercept** per 5 giorni in 3 siti diversi (1 persona per 1 sito, 1 strumento per 1 sito). Ogni materiale standard è

stato testato 1 volta al giorno per 5 repliche al giorno.

Anti-Etanercept	Ripetibilità		Precisione totale	
[ng/mL]	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	15.19	6.6	15.09	6.8
30	29.08	8.1	29.23	7.6
60	58.52	6.9	58.99	6.4

Anti-Etanercept	Precisione da lotto a lotto		Riproducibilità	
[ng/mL]	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	14.98	6.7	15.03	6.2
30	29.14	8.0	29.51	7.8
60	58.83	6.3	60.69	5.4

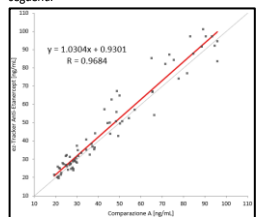
Accuratezza

La accuratezza è stata confermata testando 3 lotti diversi di **ez-Tracker Anti-Etanercept**. Durante i test, ogni concentrazione dello standard di controllo è stata ripetuta 10 volte.

Anti-Etanercept	Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	AVG	Ripetibilità (%)
(ng/mL)					
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.83	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

Comparabilità

La concentrazione di Etanercept di 74 campioni clinici è stata quantificata in modo indipendente con **ez-Tracker Anti-Etanercept** ed il test di comparazione. A secondo le procedure di test prescritte. I risultati del test sono stati confrontati e la loro comparabilità è stata studiata con la regressione lineare e il coefficiente di correlazione (R). L'equazione di regressione e il coefficiente di correlazione sono i seguenti.



BIBLIOGRAFIA

- Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor 1 Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*. 2017 Aug;447:14-22.
- Bartelds GM, Kriekciak CT, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460-8.
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-15.
- A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Berkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatric Rheumatology* volume 19, Article number: 59 (2012)
- Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:975-83.
- Kriekciak CT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lefebvre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74:361-8.
- Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau A, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
- JG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2019, Vol. 56(1) 28-41.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterology* 2016;1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

VORGESEHENE VERWENDUNG

ez-Tracker Anti-Etanercept ist ein Fluoreszenz-Immunoassay (FIA) zur quantitativen Bestimmung von freien Antikörpern gegen Etanercept in humanem Vollblut/Serum.

Nur zur *in-vitro*-Diagnostik.

EINFÜHRUNG

Etanercept ist ein dimeres Fusionsprotein, bestehend aus dem extrazellulären Teil des humanen p75-Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α)-Rezeptors, verbunden mit dem Fc-Teil des humanen Immunglobulins 1 (IgG1), das zur Behandlung oder Verabreichung verschiedener chronischer entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (RA), juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und psoriatische Arthritis (PsA), Psoriasis vulgaris und ankylosierende Spondylitis (AS) eingesetzt wird, indem es als TNF-Inhibitor (TNFi) wirkt.^[1]

Klinische Studien haben gezeigt, dass ein niedriger zirkulierender Medikamentenspiegel mit dem Fehlen klinischer Reaktionen auf die Anti-TNF-Therapie in Verbindung gebracht wird.^[2,3] Die Hauptbedenken hinsichtlich des Verlusts der klinischen Wirksamkeit liegen in der Entwicklung von Antikörpern gegen Anti-TNF-Medikamente. Diese können spezifisch an die Medikamente binden und diese neutralisieren oder eliminieren, was ihre Wirksamkeit verringert.^[4]

Daher kann die Implementierung der therapeutischen Medikamentenüberwachung in der Standardklinik das Potenzial haben, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Anti-TNF-Medikamenten zu verbessern.^[5,6]

ez-Tracker Anti-Etanercept wird zur quantitativen Bestimmung freier Antikörper gegen Etanercept im Serum und im Vollblut eingesetzt. Dieser Test könnte relevante Informationen über eine angemessene therapeutische Behandlung liefern.

WIRKUNGSPRINZIP

ez-Tracker Anti-Etanercept verwendet einen Brücken-Immunoassay zur Erkennung von Antikörpern gegen Etanercept.

Die Anti-Etanercept-Antikörper aus der Probe werden mit Fluoreszenz- und Biotin-markiertem Etanercept überbrückt, wodurch sich Immunkomplexe bilden, die die Nitrocellulose-Matrix migrieren und von dem anderen immobilisierten Streptavidin auf einem Teststreifen erfasst werden.

Mehr Antikörper gegen Etanercept in der Probe bilden mehr Immunkomplexe, was zu einem stärkeren Fluoreszenzsignal führt, das vom Instrument für die ez-Tracker-Test verarbeitet wird, um die Konzentration von freien Antikörpern gegen Etanercept in der Probe anzugeben.

KOMPONENTEN

ez-Tracker Anti-Etanercept besteht aus Testkassetten.

Jeder verschlossene Aluminiumbeutel enthält zwei Testkassetten.

Jede in einem Aluminiumbeutel verpackte Testkassette hat drei Bestandteile: einen Kassettenteil, einen Detektorteil und eine Verdünnungsteil.

Der Kassettenteil beinhaltet die Membran, genannt den Teststreifen, die auf der Testlinie Streptavidin und auf der Kontrolllinie Hühner-IgG enthält.

Der Detektorteil enthält Etanercept-Fluoreszenz-Konjugat, Anti-Hühner-IgG-Fluoreszenz-Konjugat, Biotin-Etanercept-Konjugat in Tris-Hydrochlorid-Puffer.

Der Verdünnungsteil enthält Natriumazid als Konservierungsmittel in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung (PBS).

VORSICHTSMAßNAHMEN UND WARNHINWEISE

Nur zur *in-vitro*-Diagnostik.

Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen und Verfahren, die in dieser Gebrauchsanweisung beschrieben sind.

Verwenden Sie nur frische Proben und vermeiden Sie direktes Sonnenlicht.

Die Chargennummern aller Testkomponenten (Testkassette und ID-Chip) müssen übereinstimmen.

Testkomponenten aus verschiedenen Nachbarn nicht mischen und Testkomponenten nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden. Beides kann falsche Messwerte zur Folge haben.

Testkassetten dürfen nicht wiederverwendet werden. Verwenden Sie jede Testkassette nur für eine einzige Probe.

Die Testkassette sollte bis zur Verwendung in ihrem versiegelten Aluminiumbeutel bleiben. Verwenden Sie die Testkassette nicht, wenn der Beutel beschädigt ist oder bereits geöffnet wurde.

Gefrorene Proben sollten nur einmal aufgetaut werden. Für den Versand müssen die Proben gemäß den örtlichen Vorschriften verpackt werden. Eine Probe mit schwerer Hämolyse und/oder Hyperlipidämie darf nicht verwendet werden.

Die gekühlten Testkomponenten und/oder Proben sollten nicht sofort verwendet werden. Wenn die Testkomponenten und/oder Proben im Kühlschrank aufbewahrt wurden, lassen Sie die Testkassette und die Probe vor Gebrauch etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen.

Bei normalem Gebrauch kann das Instrument für ez-Tracker-Tests geringe Vibrationen erzeugen.

Benutzte Testkassetten, Pipettenspitzen, und C-Tips sollten sorgfältig behandelt und entsprechend den relevanten örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

Die Testkassette enthält Natriumazid (NaN₃), das kann bestimmte gesundheitliche Probleme wie Krämpfe, niedrige/n Blutdruck und Herzfrequenz, Bewusstlosigkeit, Lungenschäden und Atemversagen verursachen. Vermeiden Sie Kontakt mit Augen, Haut und Kleidung. Bei unbeabsichtigtem Kontakt, sofort

mit fließendem Wasser spülen.

In **ez-Tracker Anti-Etanercept** wurde keine Biotin-Interferenz beobachtet, wenn die Biotin-Konzentration in der Probe unter 500 ng/mL lag. Wenn ein Patient Biotin in einer Dosierung von mehr als 0,03 mg pro Tag eingenommen hat, wird empfohlen, den Test 24 Stunden nach Absetzen der Biotineinnahme zu wiederholen.

ez-Tracker Anti-Etanercept liefert genaue und zuverlässige Ergebnisse unter den folgenden Bedingungen.

ez-Tracker Anti-Etanercept sollte nur in Verbindung mit dem Gerät für ez-Tracker-Tests verwendet werden.

Es dürfen nur die folgenden Antikoagulantien verwendet werden:

Empfohlene Antikoagulantien

K, EDTA, Na, EDTA, Natrium-Citrat, Lithium-Heparin, Natrium-Heparin

C-Tip sollte verwendet werden, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind.

Die Verwendung des mit dem Test-kit mitgelieferten C-Tips wird empfohlen, um korrekte Testergebnisse zu erhalten.

Vollblut sollte unmittelbar nach der Entnahme getestet werden.

Führen Sie mit dem C-Tip keinen Test im Allgemeinen Modus durch. Dies könnte zu einem fehlerhaften Ergebnis führen.

Überstüssiges Vollblut um den C-Tip herum sollte abgewischt werden.

Um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, verwenden Sie den C-Tip nicht für mehrere Proben.

Die ez-Tracker Testkassette sollte vor der Blutentnahme in den Testkassettenhalter eingesetzt und positioniert werden.

Achten Sie bei der Blutentnahme darauf, dass sich keine Luftblasen im C-Tip bilden.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTSYSTEMS

Der Test kann aufgrund der Kreuzreaktionen und/oder unspezifischen Adhäsionen bestimmter Probenbestandteile an den Fänger-/Detektorantikörpern falsch positive Ergebnisse ergeben.

Der Test kann durch fehlende Reaktivität des Wirkstoffs auf die Antikörper zu falsch negativen Ergebnissen führen. Diese tritt am häufigsten auf, wenn das Epitop durch einige unbekannte Komponenten maskiert wird, so dass es von den Antikörpern nicht erkannt oder eingefangen wird. Die Instabilität oder der Abbau des Wirkstoffs mit der Zeit und/oder der Temperatur kann ebenfalls das falsch negative Ergebnis verursachen, da es den Wirkstoff für die Antikörper unkenntlich macht.

Andere Faktoren können den Test beeinträchtigen und zu fehlerhaften Ergebnissen führen, wie z. B. technische oder Verfahrensfehler, Zersetzung der Testkomponenten/ Reagenzien oder Vorhandensein von störenden Substanzen in den Testproben.

Jede klinische Diagnose auf der Grundlage des Testergebnisses muss durch eine umfassende Beurteilung des behandelnden Arztes zusammen mit klinischen Symptomen und anderen relevanten Laborergebnissen gestützt werden.

HINWEISE ZUR LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Komponente	Lagerungsbedingungen			Hinweis
	Lager-temperatur	Halbbarkeits-dauer	Ungelöffnet	
Testkassette	2 bis 30 °C	20 Monate	1 Monat	Ungelöffnet Wiederver-schlossen

Bewahren Sie die unbenutzte Testkassette immer fest verschlossen in dem mitgelieferten Pressverschlussbeutel samt Trockenmittel auf.

MITGELIEFERTHE MATERIALIEN

REF ETE 003-24

Testkomponenten von **ez-Tracker Anti-Etanercept**

Testkassette	CART	24
Pipettenspitze (Druckverschlussbeutel)	P-T	24
C-Tip (Druckverschlussbeutel)	C-T	24
ID-Chip	ID-C	1
Ersatz-Druckverschlussbeutel	SCZB	1
Gebrauchsanweisung	IFU	1

ERFORDERLICHES MATERIAL, ALF ANFRAGE LIEFERBAR

Die folgenden Artikel können zusätzlich zum **ez-Tracker Anti-Etanercept** erworben werden.

Bitte kontaktieren Sie unsere Vertriebsabteilung für weitere Informationen.

ez-Track

ez-Tracker Anti-Etanercept Control

ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator

REF ETE 001

REF ETE 003-C

REF ETE 003-CAL

PROBENNÄHME UND -VERARBEITUNG

Der Probentyp für **ez-Tracker Anti-Etanercept** ist humanes Vollblut/Serum.

Es wird empfohlen, die Probe innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme zu testen.

Das Serum sollte innerhalb von 3 Stunden nach der Vollblutentnahme durch Zentrifugation vom Gernissel getrennt werden.

Die Serumprobe kann vor der Testung eine Woche lang bei 2-8 °C gelagert werden. Wird der Test erst nach mehr als einer Woche durchgeführt, sollte das Serum bei -20 °C eingefroren werden.

Die gefrorene Aufbewahrung von Serum bis zu 1 Monat hat keinen Einfluss auf die Qualität der Ergebnisse.

Die Vollblutprobe sollte jedoch auf keinen Fall in einem Gefrierschrank aufbewahrt werden.

Sobald die Probe eingefroren wurde, sollte sie nur einmal und nur für den Test aufgetaut werden, da wiederholtes Einfrieren und Auftauen zu veränderten Testergebnissen führen kann.

Entnahme einer Vollblutprobe mit einem C-Tip

- Halten Sie den C-Tip horizontal und berühren Sie den Blutstropfen mit der Spitze des C-Tips.
- Die Kapillarleitung zieht die Blutprobe automatisch in den C-Tip und stoppt selbstständig.
- Wischen Sie überschüssiges Blut rund um die Spitze ab.
- Überprüfen Sie sorgfältig, ob das Vollblut den C-Tip vollständig ausfüllt und das Instrument für ez-Tracker Tests für einen Test im „C-Tip-Modus“ bereit ist.

TESTAUFBAU

- Überprüfen Sie die Bestandteile des **ez-Tracker Anti-Etanercept** Testkits: Testkassetten, Pipettenspitzen, C-Tips, ein ID-Chip, ein Ersatz-Druckverschlussbeutel und eine Gebrauchsanweisung.
- Bewahren Sie die versiegelte Testkassette vor dem Testen mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur auf. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere, staubfreie und ebene Oberfläche.
- Die Chargennummern aller Testkomponenten (Testkassette und ID-Chip) müssen übereinstimmen.
- Schalten Sie das Gerät für ez-Tracker-Tests ein.
- Leeren Sie den Spitzenbehälter.
- Stecken Sie den ID-Chip in den „ID-Chip-Port“.

※ **Genauere Informationen und Bedienungsanweisungen finden Sie in der Bedienungsanleitung des Geräts für ez-Tracker-Tests.**

TESTVERFAHREN

General mode (Allgemeiner Modus)

- Setzen Sie die Testkassette in den Kassettenhalter ein.
- Stecken Sie eine Pipettenspitze in das Spitzenloch der Testkassette.
- Wählen Sie am Gerät für ez-Tracker-Tests den General mode.
- Nehmen Sie 100 µl der Probe (Vollblut/Serum/Kontroll) mit einer Pipette auf und geben Sie sie in die Probenverfärbung der Testkassette.
- Tippen Sie auf das Symbol „Start“ auf dem Bildschirm.
- Das Testergebnis wird nach 10 Minuten auf dem Bildschirm angezeigt.

C-Tip Mode (mit C-Tip)

- Setzen Sie die Testkassette in den Kassettenhalter ein.
- Entnehmen Sie 30 µl Vollblut mit einem C-Tip.
- Setzen Sie den mit Vollblut gefüllten C-Tip in das Spitzenloch der Testkassette ein.
- Wählen Sie im Gerät für ez-Tracker-Tests „C-Tip mode“ aus.
- Tippen Sie auf das Symbol „Start“ auf dem Bildschirm.
- Das Testergebnis wird nach 10 Minuten auf dem Bildschirm angezeigt.

INTERPRETATION DES TESTERGEBNISSES

- Das Gerät für ez-Tracker-Tests berechnet das Testergebnis automatisch und zeigt die Anti-Etanercept-Konzentration der Testprobe in ng/ml an.
- Arbeitsbereich: 10 - 100 ng/ml

QUALITÄTSKONTROLLE

- Qualitätskontrolltests sind Teil der Guten Laborpraxis, um die erwarteten Ergebnisse und die Gültigkeit des Assays zu bestätigen und sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.
- Qualitätskontrolltests sollten ebenfalls durchgeführt werden, wenn Zweifel bezüglich der Gültigkeit der Testmaterialien auftreten.
- Kontrollmaterialien werden mit dem **ez-Tracker Anti-Etanercept** Testkit nicht mitgeliefert. Für weitere Informationen zur Beschaffung der Kontrollmaterialien wenden Sie sich bitte an die **Vertriebsabteilung von Bioss** (Bitte beachten Sie die Anleitung zur Verwendung von Kontrollmaterial).

LEISTUNGSMERKMALE

Analytische Empfindlichkeit

• Leerwertgrenze (LoB)	3,06 ng/ml
• Nachweisgrenze (LoD)	4,22 ng/ml
• Quantifizierungsgrenze (LoQ)	10,00 ng/ml

High-Dose-Hook-Effekt

Bei einer Anti-Etanercept-Konzentration von bis zu 30,00 ng/ml gibt es keinen High-Dose-Hook-Effekt.

Analytische Spezifität

- Kreuzreaktivität
Die Testergebnisse des **ez-Tracker Anti-Etanercept** zeigten keine signifikante Kreuzreaktivität mit den folgenden Biomolekülen.

Kreuzreaktive Stoffe	Konzentration
Infliximab	100 µg/ml
Adalimumab	100 µg/ml
Vedolizumab	100 µg/ml
Golimumab	100 µg/ml
Anti-Infliximab	1,000 ng/ml
Anti-Adalimumab	1,000 ng/ml
Anti-Vedolizumab	1,000 ng/ml
Anti-Golimumab	1,000 ng/ml

Interferenz

Die Interferenzmaterialien in der folgenden Tabelle werden der Testprobe in der angegebenen Konzentration beigegeben. Die **ez-Tracker Anti-Etanercept** Testergebnisse zeigten keine signifikante Interferenz mit den folgenden Stoffen.

Stoffe	Konzentration
Hämoglobin	1,000 mg/dL
Bilirubin	40 mg/dL
Triglyzerid	1,500 mg/dL
Rheumafaktor	80 IU/ml
Humanes Serumalbumin	12 g/dL

Präzision

- Studie an einem Standort
- Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb des Laufs)
- Präzision innerhalb des Labors (Gesamtpräzision)
- Präzision zwischen den Chargen
- 3 Chargen **ez-Tracker Anti-Etanercept** wurden 20 Tage lang getestet. Jedes Standardmaterialkonzentration wurde 2 Mal pro Tag getestet. Für jeden Test wurde

jedes Material dupliziert.

Studie an mehreren Standorten

Reproduzierbarkeit

- 1 Charge **ez-Tracker Anti-Etanercept** wurde an drei verschiedenen Standorten über fünf Tage getestet (1 Person pro 1 Standort, 1 Instrument pro 1 Standort). Jede Standardkonzentration wurde mit jeweils fünf Wiederholungen 1 Mal pro Tag getestet.

Anti-Etanercept (ng/ml)	Reproduzierbarkeit	Gesamtpräzision
	Mittelwert	CV (%)
15	15,19	6,6
30	29,08	8,1
60	58,52	6,9

Anti-Etanercept (ng/ml)	Präzision zwischen den Chargen	Reproduzierbarkeit
	Mittelwert	CV (%)
15	14,98	6,7
30	29,14	8,0
60	58,83	6,3

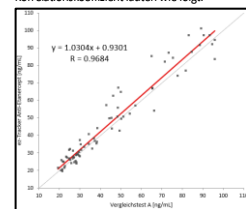
Genauigkeit

- Die Genauigkeit wurde durch drei verschiedene Chargen von **ez-Tracker Anti-Etanercept** bestätigt. Die Tests wurden 10 Mal mit jeder Konzentration des Kontrollstandards wiederholt.

Anti-Etanercept (ng/ml)	Charge 1	Charge 2	Charge 3	Mittelwert	Wiederfindung (%)
22,14	23,13	21,90	22,31	22,44	101,4
35,83	36,39	36,72	35,99	36,37	101,5
57,50	57,56	56,97	57,40	57,31	99,7
71,43	73,13	75,75	69,54	72,80	101,9
89,67	91,19	87,60	90,02	89,60	103,4

Vergleichbarkeit

- Die Anti-Etanercept-Konzentration von 74 klinischen Proben wurde unabhängig voneinander mit dem **ez-Tracker Anti-Etanercept** und Vergleichstest A gemäß den vorgeschriebenen Testverfahren quantifiziert. Die Testergebnisse wurden verglichen, und ihre Vergleichbarkeit wurde mit Hilfe der linearen Regression und des Korrelationskoeffizienten (R) untersucht. Die Regressionsgleichung und der Korrelationskoeffizient lauten wie folgt.



QUELLENANGABEN

- Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*. 2017; 447:14-22.
- Bartelds GM, Kriekciak CT, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305:1460-8.
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-TNF antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:711-15.
- A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meimann, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) *Pediatric Rheumatology* volume 19, Article number: 59 (2021)
- Martín-López M, Carmona I, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018; 38:975-83
- Krickack CT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Laferte PP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:361-8.
- Mulleman D, Meric JC, Pintauro G, Ducourau E, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11:R178.
- JG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2019, Vol. 56(1) 28-41
- Papamichal K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterology* 2016; 0:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

USO PRETENDIDO

O **ez-Tracker Anti-Etanercept** é um imunossensível de fluorescência (FIA) para a determinação quantitativa de anticorpos livres contra etanercept no sangue total/soro humano.

Apenas para uso de diagnóstico *in vitro*.

INTRODUÇÃO

O etanercept é uma proteína de fusão dimérica composta pela porção extracelular p75 do receptor do fator de necrose tumoral humano (TNF) ligada à porção Fc da imunoglobulina humana (IgG1) que é utilizada para tratar ou gerir uma variedade de doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatóide (AR), artrite idiopática juvenil (AIJ) e artrite psoriática (AP), psoríase em placas e espondilite anquilosante (EA) atuando como inibidor do TNF (TNFi) [1].

Ensaio clínico tem demonstrado que um baixo nível de fármaco circulante está associado à falta de resposta clínica à terapia anti-TNF [2,3]. A principal preocupação sobre a perda de resposta clínica é o desenvolvimento de anticorpos contra medicamentos anti-TNF. Estes podem ligar-se especificamente aos medicamentos e neutralizá-los ou eliminá-los, o que diminui a sua eficácia [4].

Portanto, a implementação da monitorização terapêutica de medicamentos nos cuidados clínicos padrão pode ter o potencial de melhorar a eficácia e a segurança do tratamento com medicamentos anti-TNF [5].

O **ez-Tracker Anti-Etanercept** é utilizado para a detecção quantitativa de anticorpos livres contra o etanercept no soro e no sangue total. Este teste pode fornecer informações relevantes sobre o tratamento terapêutico adequado.

PRINCÍPIO

O **ez-Tracker Anti-Etanercept** utiliza um ensaio imunológico de ponte para a detecção de anticorpos contra o etanercept.

Os anticorpos anti-etanercept da amostra ligam-se ao etanercept fluorescente marcado com biotina, formando complexos imunes que migram para a matriz de nitrocelulose para serem capturados pela outra estreptavidina imobilizada na tira de teste.

Mais anticorpos contra o etanercept na amostra formarão mais complexos imunes que levam a um sinal de fluorescência mais forte, o qual é processado pelo aparelho para os testes de ez-Tracker para mostrar a concentração de anticorpos anti-etanercept livre na amostra.

COMPONENTES

O **ez-Tracker Anti-Etanercept** é constituído por "cartuchos".

- Cada bolsa de alumínio selada contém dois cartuchos.
- Cada cartucho embalado na bolsa de alumínio tem três componentes, incluindo um cartucho, um detector e um diluente.

• O cartucho contém uma membrana designada tira de teste com estreptavidina na linha de teste e IgG de galinha na linha de controlo.

• A parte do detector tem 2 grânulos que contém um conjugado fluorescente de Etanercept, um conjugado fluorescente de IgG anti-galinha, um conjugado biotina-Etanercept, albumina de soro bovino (BSA) como um estabilizador em tampão de três HCL.

• A parte do diluente contém tween 20 como detergente e ázida de sódio como conservante em tampão fosfato-salino (PBS).

AVISOS E CUIDADOS

• Apenas para uso de diagnóstico *in vitro*.

• Siga as instruções e procedimentos descritos nas "Instruções de Uso".

• Utilize apenas amostras frescas e evite a luz solar direta.

• Os números de lote de todos os componentes do teste (cartucho e ID chip) devem coincidir.

• Não troque os componentes do teste entre lotes diferentes nem use os componentes do teste após a data de validade porque podem provocar resultados incorretos.

• Não reutilize os cartuchos. Um cartucho deve ser utilizado para teste apenas uma amostra.

• O cartucho deve permanecer selado na bolsa original até ao momento de utilização. Não utilize o cartucho se a bolsa estiver danificada ou aberta.

• As amostras congeladas devem ser descongeladas apenas uma vez. Para transporte, as amostras devem ser embaladas de acordo com os regulamentos locais. Não devem ser utilizadas amostras com hemólise grave e/ou hiperlipidemia.

• Se os componentes do teste e/ou a amostra forem armazenados no frigorífico, deixe o cartucho e a amostra a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de utilizar.

• O aparelho ez-Tracker pode causar uma ligeira vibração durante a utilização.

• Os cartuchos, as pontas e as pontas C-tips usados devem ser manuseados com cuidado e eliminados com um método apropriado de acordo com os regulamentos locais.

• O cartucho contém ázida de sódio (NaN₃) e pode causar problemas de saúde como convulsões, pressão arterial e frequência cardíaca baixas, perda de consciência, lesões pulmonares e falha respiratória. Evite o contacto com a pele, olhos e roupa. Em caso de contacto, lave imediatamente com água corrente.

• Não foi observada interferência de biotina no **ez-Tracker Anti-Etanercept** quando a concentração de biotina na amostra era inferior a 500 ng/mL. Se um paciente toma mais de 0,03 mg por dia, recomenda-se que teste novamente 24 horas após parar de tomar biotina.

• O **ez-Tracker Anti-Etanercept** fornece resultados precisos e confiáveis se utilizado segundo as condições abaixo.

• O **ez-Tracker Anti-Etanercept** apenas deve ser utilizado em conjunto com o aparelho para testes do ez-Tracker.

• Deve utilizar o anticoagulante recomendado.

Anticoagulante recomendado:

K₂ EDTA Na₂ EDTA Citrato de sódio, Heparina de lítio, Heparina de sódio

• O modo C-tip deve ser usado quando as seguintes condições forem atendidas:

• Recomenda-se a utilização da ponta C-tip fornecida com o kit para obtenção de resultados corretos.

• O sangue total deve ser testado imediatamente após a coleta.

• Não efetue um teste com a ponta C-tip no "Modo Geral". Pode provocar um resultado errado.

• Deve limpar o excesso de sangue total ao redor da ponta C-tip.

• Para evitar a contaminação cruzada, não reutilize a ponta C-tip para várias amostras.

• O cartucho do ez-Tracker deve ser inserido e posicionado no suporte do cartucho antes da coleta da amostra de sangue.

• Durante a coleta do sangue, tenha cuidado para não criar bolhas de ar na ponta C-tip.

LIMITAÇÕES DO SISTEMA DE TESTE

• O teste pode apresentar resultados falso-positivos devido a reações cruzadas e/ou adesão não específica de determinados componentes da amostra aos anticorpos de captura/detecção.

• O teste pode apresentar resultados falso-negativos devido à falta de resposta dos anticorpos anti-fármaco, que é o mais comum se o epitótipo estiver coberto por alguns componentes desconhecidos e, por isso, incapaz de ser detectado ou capturado pelos anticorpos. A instabilidade ou degradação do fármaco com o tempo e/ou temperatura pode também causar resultados falso-negativos porque torna o fármaco indetectável pelos anticorpos.

• Outros fatores podem interferir com o teste e causar resultados errôneos, como erros de procedimento/técnicas, degradação dos componentes/reagentes do teste ou a presença de substâncias interferentes nas amostras de teste.

• Qualquer diagnóstico clínico baseado no resultado do teste deve ser confirmado pela avaliação do médico baseado nos sintomas clínicos e outros resultados de teste relevantes.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Condição de armazenamento			
Componente	Temperatura de armazenamento	Prazo de validade	Nota
Cartucho	2 - 30 °C	20 meses	Não aberto
		1 mês	Selado novamente

• Coloque o cartucho não utilizado na embalagem zipper bag que contém o dessecante e volte a selar as extremidades até voltar a usar.

MATERIAIS FORNECIDOS

REF ETE 003-24

Componentes do ez-Tracker Anti-Etanercept

Cartucho	CART	24
Ponta da pipeta (zipper bag)	P-T	24
Ponta C-tip (zipper bag)	C-T	24
ID Chip	ID-C	1
Embalagem zipper bag para cartuchos	SCZB	1
Instruções de uso	IFU	1

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS FORNECIDOS SOB PEDIDO

Os itens seguintes podem ser comprados separadamente com o **ez-Tracker Anti-Etanercept**. Contacte o nosso departamento de vendas para mais informações.

• ez-Track¹

• ez-Tracker Anti-Etanercept Control

• ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator

REF ETE 001

REF ETE 003-C

REF ETE 003-CAL

COLHEITA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

O tipo de amostra para o **ez-Tracker Anti-Etanercept** é sangue total/soro humano.

• Recomenda-se testar a amostra no prazo de 24 horas após a coleta.

• O soro deve ser separado do coágulo por centrifugação dentro de 3 horas após a coleta da amostra total.

• O soro deve ser armazenado por uma semana a 2-8 °C antes de ser testado. Se o teste demorar mais de uma semana, o soro deve ser congelado a -20 °C.

• O soro guardado a -20 °C durante um mês não apresenta diferenças de desempenho.

• No entanto, a amostra de sangue total não deve ser mantida congelada em nenhum caso.

• A repetição do ciclo de congelamento-descongelamento pode afetar o resultado do teste, não volte a congelar amostras anteriormente descongeladas.

• Recolha de amostra de sangue total com a ponta C-tip

1 Segure a ponta C-tip horizontalmente e toque na superfície da gota de sangue com a ponta C-tip.

2 A ação da capilaridade irá automaticamente retirar a amostra de sangue para a ponta da C-tip e parar.

- 3) Limpe o excesso de sangue ao redor da ponta.
- 4) Verifique atentamente se o sangue total preenche corretamente a ponta da C-tip e se o aparelho e-z-Tracker está pronto para uso no 'Modo C-tip'.

CONFIGURAÇÃO DO TESTE

- Verifique os componentes do e-z-Tracker Anti-Etanercept, conforme descritos a seguir: cartuchos, ponta da pipeta, ponta C-tip, ID Chip, embalagem zipper bag para cassete e instruções de uso.
- Os números de lote de todos os componentes do teste (cartucho e ID chip) devem coincidir.
- Se o cartucho selado foi armazenado no frigorífico, coloque-o numa superfície limpa e plana à temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos antes da realização do teste.
- Ligue o aparelho e-z-Tracker.
- Esvaeja a caixa de pontas.
- Insira o ID Chip na 'ponta do chip ID'.

※ Consulte o Manual de Operações do aparelho e-z-Tracker para obter informações completas e instruções de operação.

PROCEDIMENTO DO TESTE

General mode (Modo geral)

- 1) Insira um cartucho no suporte do cartucho.
- 2) Insira uma ponta no orifício da ponta do cartucho.
- 3) Selecione o "General mode" no aparelho e-z-Tracker.
- 4) Retire 100 µl da amostra (sangue total/soro/controlo) com uma pipeta e insira no poço de amostra do cartucho.
- 5) Toque no botão "Start" na tela.
- 6) O resultado do teste será apresentado na tela após 10 minutos.

C-tip mode (Modo C-tip)

- 1) Insira um cartucho no suporte do cartucho.
- 2) Recolha 30 µl de sangue total com a ponta C-tip.
- 3) Insira a ponta C-tip contendo o sangue total no orifício da ponta do cartucho.
- 4) Selecione o "C-tip mode" no aparelho e-z-Tracker.
- 5) Toque no botão "Start" na tela.
- 6) O resultado do teste será apresentado na tela após 10 minutos.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

- O aparelho e-z-Tracker calcula automaticamente os resultados do teste e apresenta a concentração de anti-Etanercept da amostra de teste em termos de ng/mL.
- Faixa de medição: 10 - 100 ng/mL

CONTROLO DE QUALIDADE

- Os testes de controlo de qualidade são parte das boas práticas de teste para confirmar os resultados esperados e a validade do teste e devem ser realizados em intervalos regulares.

- Os testes de controlo de qualidade devem também ser realizados sempre que existirem dúvidas na validade dos resultados do teste.
 - Os materiais de controlo são fornecidos a pedido com o e-z-Tracker Anti-Etanercept. Para mais informações relacionadas com a obtenção de materiais de controlo, contacte o departamento de vendas da Biosynex para obter assistência.
- (Consulte as instruções de uso do controlo).

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Sensibilidade analítica

- Limite do branco (LoB)	3,06 ng/mL
- Limite de detecção (LoD)	4,22 ng/mL
- Limite de quantificação (LoQ)	10,00 ng/mL

Efeito de Hook em doses elevadas

Não existe um efeito de hook em doses elevadas na concentração de anti-Etanercept até 30.000 ng/mL.

Especificidade analítica

- Reatividade cruzada

Os resultados do teste e-z-Tracker Anti-Etanercept não indicaram nenhuma reatividade cruzada significativa com estas biomoléculas.

Materiais testados	Concentração
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1.000 ng/mL
Anti-Adalimumab	1.000 ng/mL
Anti-Vedolizumab	1.000 ng/mL
Anti-Golimumab	1.000 ng/mL

Interferência

As substâncias interferentes listadas na tabela seguinte foram adicionadas à amostra de teste com a concentração mencionada abaixo. Os resultados do teste do e-z-Tracker Anti-Etanercept não indicaram nenhuma interferência significativa com estes materiais.

Materiais de interferência	Concentração
Hemoglobina	1.000 mg/dL
Bilirrubina	40 mg/dL
Triglicéridos	1.500 mg/dL
Fator reumatóide	80 IU/mL
Albumina de soro humano	12 g/dL

Precisão

Estudo unicêntrico

Repetibilidade (precisão intra-ensaio)
precisão intra-laboratorial (precisão total)
Precisão lote a lote

Foram testados 3 lotes de e-z-Tracker Anti-Etanercept durante 20 dias. Cada material padrão foi testado 2 vezes por dia. Cada teste foi efetuado em duplicado.

Estudo multicêntrico

Reprodutibilidade

Foi testado 1 lote de e-z-Tracker Anti-Etanercept durante 5 dias em 3 locais diferentes (1 pessoa por local, 1 aparelho por local). Cada material padrão foi testado 1 vez por dia e 5 réplicas por dia.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Repetibilidade MÉDIA	CV (%)	Precisão total MÉDIA	CV (%)
15	15,19	6,6	15,09	6,8
30	29,08	8,1	29,23	7,6
60	58,52	6,9	58,99	6,4

Anti-Etanercept (ng/mL)	Precisão lote a lote MÉDIA	CV (%)	Reprodutibilidade MÉDIA	CV (%)
15	14,98	6,7	15,03	6,2
30	29,14	8,0	29,51	7,8
60	58,83	6,3	60,69	5,4

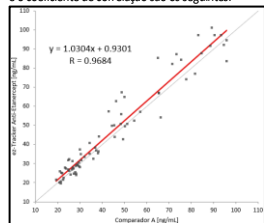
Exatidão

A exatidão foi confirmada por testes com 3 lotes diferentes de e-z-Tracker Anti-Etanercept. Os testes foram repetidos 10 vezes em cada concentração do controlo padrão.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Lote 1	Lote 2	Lote 3	MÉDIA	Recuperação (%)
22,14	23,13	21,90	22,31	22,44	101,4
35,83	36,39	36,72	35,99	36,37	101,5
57,50	57,56	56,97	57,40	57,31	99,7
71,43	73,13	75,75	69,54	72,80	101,9
86,67	91,19	87,60	90,02	89,60	103,4

Comparabilidade

A concentração de anti-Etanercept de 74 amostras clínicas foi quantificada independentemente com o e-z-Tracker Anti-Etanercept e o comparador A segundo os procedimentos de teste prescritos. Os resultados do teste foram comparados e a comparabilidade foi analisada com regressão linear e coeficiente de correlação (R). A equação de regressão e o coeficiente de correlação são os seguintes.



REFERÊNCIAS

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. J Immunol Methods. 2017; 447:14-22.
2. Bartelds GM, Kriekamp AT, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-tumor antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011; 305:1460-8.
3. Wolinski GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-inflammasome antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) Pediatric Rheumatology volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int 2018; 38:975-83.
6. Kriekamp AT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeyre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis 2015; 74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JG, Pintauro D, Ducourau E, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. Annals of Clinical Biochemistry 2019, Vol. 56(1) 28-41.
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Frontline Gastroenterology 2016; 0:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

NAMJENA

ez-Tracker Anti-Etanercept je fluorescentni imunotest (FIA) za kvantitativno određivanje slobodnih antitijela na etanercept u ljudskoj punoj krvi/serumu. Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

UVOD

Etanercept je dimerički fuzijski protein sastavljen od vanstaničnog dijela humanog receptora za tumor nekroze alfa (TNF α) povezanog s Fc dijelom humanog imunoglobulina 1 (IgG1) koji se koristi za liječenje ili kontrolu različitih kroničnih upalnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis (RA), juvenilni idiopatski artritis (JIA) i psorijatični artritis (PsA), psorijazu i ankilozantni spondilitis (AS) djelujući kao inhibitor TNF α (TNFRI) [1].

Klinička ispitivanja su pokazala da je nizak cirkulirajući nivo lijeka povezan s nedostatkom kliničkog odgovora na terapiju anti-TNF [2,3]. Glavna zabrinutost u vezi s gubitkom kliničkog odgovora je razvoj antitijela protiv anti-TNF lijekova. Ta antitijela mogu se vezati specifično za lijekove i neutralizirati ih ili ih eliminirati, čime se smanjuje njihova učinkovitost [4].

Stoga, provedba terapijskog praćenja lijeka u standardnoj kliničkoj skrbi može imati potencijal za poboljšanje učinkovitosti i sigurnosti liječenja anti-TNF lijekovima [5,6,7].

ez-Tracker Anti-Etanercept koristi se za kvantitativno određivanje slobodnih antitijela na etanercept u serumu i punoj krvi. Ovaj test može pružiti relevantne informacije o odgovarajućem terapijskom liječenju.

PRINCIP

ez-Tracker Anti-Etanercept koristi mostovni imunoadas za detekciju antitijela na etanercept.

Antitijela na etanercept iz uzorka se mostuju s fluorescentno i biotinom označenim etanerceptom, tvoreći imunske komplekse koji migriraju na nitroceluloznu matricu kako bi bili očišćeni od strane druge imobilizirane streptavidina na test traci.

Više antitijela na etanercept u uzorku stvorit će više imunih kompleksa što dovodi do jačeg fluorescentnog signala, koji se obrađuje uređajem za ez-Tracker testove kako bi pokazao koncentraciju slobodnog antitijela na etanercept u uzorku.

KOMPONENTE

ez-Tracker Anti-Etanercept sadrži 'kazetu'.

■ Svaka zapečaćena aluminijska vrećica sadrži dvije kazete.

■ Svaka kazeta upakirana u aluminijsku vrećicu ima tri komponente uključujući dio kazete, dio detektora i dio za razrjeđivanje.

■ Dio kazeta sadrži membranu koja se zove test traka koja ima streptavidin na testnoj liniji i pileći IgG na kontrolnoj liniji.

■ Dio detektora sadrži Etanercept-fluorescentni konjugat, anti-pileći IgG-fluorescentni konjugat, biotin-Etanercept konjugat u Tris-hidroksilolnom puferu.

■ Dio za razrjeđivanje sadrži natrijev azid kao konzervans u fiziološkoj otopini puferiranoj fosfatima (PBS).

UPOZORENJA I MJERE OPREZA

■ Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

■ Slijedite upute i postupke opisane u ovim 'Uputama za korištenje'.

■ Koristite samo svježe uzorke i izbjegavajte izravnu sunčevu svjetlost.

■ Brojevi serijskih komponenti za testiranje (kazeta i ID čip) moraju odgovarati jedan drugome.

■ Nemojte mijenjati komponente testa između različitih serija ili koristiti komponente testa nakon isteka roka valjanosti, to bi moglo dati netočne rezultate testa.

■ Nemojte ponovno koristiti kazetu. Kazeta se smije koristiti za ispitivanje samo jednog uzorka.

■ Kazeta treba ostati zapečaćena u originalnoj vrećici do neposredno prije upotrebe. Nemojte koristiti kazetu, ako je vrećica oštećena ili već otvorena.

■ Smrznuti uzorak smije se otopiti samo jednom. Za otpremu, uzorci moraju biti pakirani u skladu s lokalnim propisima. Uzorak s jakom hemolizom i/ili hiperlipidemijom ne smije se koristiti.

■ Ako su komponente testa i/ili uzorak pohranjeni u hladnjaku, ostavite kazetu i uzorak na sobnoj temperaturi otprilike 30 minuta prije upotrebe.

■ Instrument za ez-Tracker testove može stvarati lagane vibracije tijekom upotrebe.

■ Iskorištenim kazetama, C-tipsama i tiskama pipete treba pažljivo rukovati i odbaciti ih na odgovarajući način u skladu s relevantnim lokalnim propisima.

■ Kazeta sadrži natrijev azid (NaN $_3$), koji može uzrokovati određene zdravstvene probleme poput grčeva, niskog krvnog tlaka i otkucanja srca, gubitka svijesti, ožderje pluća i zatajenja disanja. Izbjegavajte kontakt s kožom, očima i odjećom. U slučaju kontakta odmah isprati tekućinom vodom.

■ Nije primijećena interferencija biotina u ez-Tracker Anti-Etanercept kada je koncentracija biotina u uzorku bila ispod 500 ng/mL. Ako je pacijent uzimao biotin u dozi većoj od 0.03 mg dnevno, preporuča se ponovno testiranje 24 sata nakon prekida uzimanja biotina.

■ ez-Tracker Anti-Etanercept pružit će točne i pouzdane rezultate prema doli navedenim uvjetima.

■ ez-Tracker Anti-Etanercept treba koristiti samo zajedno s instrumentom za ez-Tracker testove. • Potrebno je koristiti preporučene antikoagulanse.

Preporučeni antikoagulanse:
K $_2$ EDTA, Na $_2$ EDTA, Natrijev citrat,
Litij heparin, Natrij heparin

■ C-tip može se koristiti kada su zadovoljeni sljedeći uvjeti:

• Potrebno je koristiti C-tip koji se nalazi u kitu kako bi se dobilo točan rezultat.

• Punu krv treba odmah testirati nakon uzimanja.

• Ne izvodite test s C-tipom u općem načinu rada. To može uzrokovati pogrešan rezultat.

• Višak pune krvi oko C-tipa treba obrisati.

• Kako biste izbjegli unakrsnu kontaminaciju, nemojte ponovno koristiti C-tip za više uzoraka.

• ez-Tracker kazetu treba umetnuti i postaviti na držač kazete prije uzimanja uzorka krvi.

• Tijekom priključivanja krvi pazite da se ne tvore mjehurići zraka u C-tipu.

OGRAĐENJA TESTNOG SUSTAVA

■ Test može dati lažno pozitivn(e) rezultat(e) zbog unakrsne reakcije i/ili nespecifične adhezije određenih komponenti uzorka na antitijela za testiranje/detektor.

■ Test može dati lažno negativn(e) rezultat(e) zbog neregiranja lijeka na antitijela, što je najčešće ako je eptop maskiran nekim nepoznatim komponentama, pa ga stoga protutijela ne mogu detektirati ili uhvatiti. Nestabilnost ili razgradnja lijeka s vremenom i/ili temperaturom također može uzrokovati lažno negativan rezultat jer antitijela čine lijek neprepoznatljivim.

■ Drugi čimbenici mogu ometati test i uzrokovati pogrešne rezultate, kao što su tehnike/proceduralne pogreške, degradacija komponenti testa/reagensa ili prisutnost interferenčnih tvari u testnim uzorcima.

■ Svaka klinička dijagnoza temeljena na rezultatima testa mora biti potkrijepljena sveobuhvatnom prosudom liječnika u kombinaciji s kliničkim simptomima i drugim relevantnim rezultatima testa.

SKLADIŠTENJE I STABILNOST

Komponenta	Uvjeti skladištenja		Napomena
	Temperatura skladištenja	Rok trajanja	
Kazeta	2 – 30 °C	20 mjeseci	neotvorene
		1 mjesec	otvorene

■ Neiskorištenu kazetu spremite u rezervnu ziper vrećicu za kazetu koja sadrži paket sredstva za sušenje. Zatvorite dio cijelog ruba patentnog zatvarača.

SADRŽAJ KITA

REF E003-024

Komponente ez-Tracker Anti-Etanercept

Kazeta	CART	24
Regularan tip (ziper vrećica)	B-T	24
C-tip (ziper vrećica)	C-T	24
ID čip	ID-C	1
Rezervna ziper vrećica za kazetu	SCZB	1
Upute za uporabu	IFU	1

POTREBAN MATERIJAL KOJI SE ISPORUČUJE NA ZAHTEV

Slijedeće stavke mogu se kupiti zasebno od ez-Tracker Anti-Etanercept kita.

Molimo kontaktirajte naš odjel prodaje za više informacija.

■ ez-Track[®]

■ ez-Tracker Anti-Etanercept Control

■ ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator

REF E001

REF E003-C

REF E003-CAL

PRIKLJUČANJE I OBRADA UZORAKA

Uzorak za ez-Tracker Anti-Etanercept je ljudska puna krv/serum.

■ Preporuča se testirati uzorak unutar 24 sata nakon uzimanja.

■ Serum treba biti odvojen od ugrušaka centrifugiranjem u roku od 3 sata nakon priključanja pune krvi.

■ Serum se može čuvati tjedan dana na 2-8 °C prije nego što se testira. Ako će se testiranje odgoditi više od tjedan dana, serum treba zamrznuti na -20 °C.

■ Serum pohranjen na -20 °C mjesec dana nije pokazao razliku u performansama.

■ Međutim, uzorak pune krvi u kojem slučaju ne treba držati u zamrzivaču.

■ Budući da ponovljeni ciklus smrzavanja-odmrzavanja može utjecati na rezultat testa, nemojte ponovno zamrzavati prethodno zamrznute uzorke.

■ Uzmanjenje uzorka puna krv pomoću C-tipsa:

1. Držite C-tip u horizontalnom položaju i dodirnite površinu kapljice krvi vrhom C-tipa.

2. Kapilarna akcija će automatski povući uzorak krvi do C-tipsa i zauzastati se.

3. Obrisajte svaki krak oko C-tipa.

■ Što je jednom provjerite je li C-tip ispravno ispunjen punom krvi i je li C-tip ez-Trackera spreman za testiranje u „C-tip načinu rada“.

POSTAVKE TESTIRANJA

■ Provjerite komponente ez-Tracker Anti-Etanercept kita koje je opisano u nastavku: kazete, regularni tips, C-tips, ID čip, rezerva vrećica za kazetu s patentnim zatvaračem i upute za uporabu.

■ Osigurajte da broj serije kazete odgovara broju ID čipa.

■ Ako je zatvorena kazeta bila pohranjena u hladnjaku, stavite je na čistu i ravnu površinu na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije testiranja.

■ Uključite instrument za ez-Tracker testove.

■ Ispraznite ladicu s iskorištenim tiskama.

■ Umetnite ID čip u priključak za ID čip.

※ Molimo pogledajte priručnik za rad instrumenta za ez-Tracker testove za potpune informacije i upute za rad.

POSTUPAK IZVOĐENJA TESTA

General mode (Opći način rada)

- 1) Umetnite kazetu u držač kazeta.
- 2) Umetnite tipis u otvor za tipis na kazeti.
- 3) Odaberite "General mode" na instrumentu za ez-Tracker testove.
- 4) Uzmite 100 µL uzorka (puna krv/serum/kontrola) pomoću pipete i dozirajte ga u jačicu za uzorak na kazeti.
- 5) Dodirnite gumb "Start" na zaslonu.
- 6) Rezultat testa će se prikazati na ekranu nakon 10 minuta.

C-tip mode (C-tip način rada)

- 1) Umetnite kazetu u držač kazeta.
- 2) Uzmite 30 µL pune krvi pomoću C-tipa.
- 3) Umetnite C-tipis ispunjen punom krvlju u otvor za tipis na vrhu kazeta.
- 4) Odaberite "C-tip mode" na instrumentu za ez-Tracker testove.
- 5) Dodirnite gumb "Start" na zaslonu.
- 6) Rezultat testa će se prikazati na ekranu nakon 10 minuta.

INTERPRETACIJA REZULTATA

- Instrument za ez-Tracker testove automatski izračunava rezultat testa i prikazuje koncentraciju Etanercepta u testnom uzorku u ng/mL.
- Raspon mjerenja: 10 - 100 ng/mL

KONTROLA KVALITETE

- Testovi kontrole kvalitete dio su dobre prakse testiranja kako bi se potvrdili očekivani rezultati i valjanost testa i trebali bi se provoditi u redovitim intervalima.
- Testove kontrole kvalitete također treba provesti kad god postoji bilo kakvo pitanje u vezi s valjanošću rezultata testa.
- Kontrolni materijali se isporučuju na zahtjev uz ez-Tracker Anti-Etanercept. Za više informacija o nabavi kontrolnih materijala obratite se odjelu prodaje tvrtke Biossmax za pomoć.
- (Pogledajte upute za uporabu kontrolnog materijala.)

KARAKTERISTIKE PERFORMANSA

Analitička senzitivnost

- Ograničenje praznog mjesta (LoB) 3.06 ng/mL
- Granica detekcije (LoD) 4.22 ng/mL
- Granica kvantifikacije (LoQ) 10.00 ng/mL

Priznajući učinak visoke doze

- Ne postoji prozorni učinak visoke doze pri koncentraciji anti-etanercepta do 30,000 ng/mL.

Analitička specifičnost

- Kržna reaktivnost

Rezultati testa ez-Tracker Anti-Etanercept nisu pokazali značajnu unakrsnu reaktivnost s ovim biomolekulama.

Unakrsna reaktivnost:	Koncentracija
Interferencijski materijali	
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1,000 ng/mL
Anti-Adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-Vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-Golimumab	1,000 ng/mL

Interferencijski materijali

Interferencijski materijali su navedeni u sljedećoj tablici dani su ispitnom uzorku u dolje navedenoj koncentraciji. Rezultati testa ez-Tracker Anti-Etanercept nisu pokazali nikakvu značajnu interferenciju s ovim materijalima.

Interferencijski materijali	Koncentracija
Hemoglobin	1,000 mg/dL
Bilirubin	40 mg/dL
Triglicerid	1,500 mg/dL
Rumotoidni faktor	80 IU/mL
Humani serumski albumin	12 g/dL

Preciznost

- Studija na jednom mjestu
- Ponovljivost (preciznost unutar serije)
- Unutar laboratorijsku preciznost (ukupna preciznost)
- Preciznost lota

3 lota ez-Tracker Anti-Etanercept testirano je 20 dana. Svaki standardni materijal je testiran 2 puta dnevno. Za svaki test, svaki materijal je duplikiran.

Studija na više mjesta

Reproducibilnost

1 lot ez-Tracker Anti-Etanercept testiran je 5 dana na 3 različita mjesta (1 osoba po 1 mjestu, 1 instrument po 1 mjestu). Svaki standardni materijal testiran je 1 puta po 5 ponavljanja dnevno.

Anti-Etanercept (ng/mL)		Ponovljivost		Ukupna preciznost	
		AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15		15.19	6.6	15.09	6.8
30		29.08	8.1	29.23	7.6
60		58.52	6.9	58.99	6.4
Anti-Etanercept (ng/mL)		Preciznost lota		Reproducibilnost	
		AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15		14.98	6.7	15.03	6.2
30		29.14	8.0	29.51	7.8
60		58.83	6.3	60.69	5.4

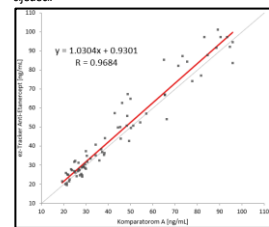
Točnost

Točnost je potvrđena testiranjem s 3 različite serije ez-Tracker Anti-Etanercept. Ispitivanja su ponovljena 10 puta za svaku koncentraciju kontrolnog standarda.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Lot 1	Lot 2	Lot 3	AVG	Recovery (%)
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.63	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

Komparabilnost

Koncentracija Anti-Etanercepta u 74 kliničkih uzoraka kvantificirana je neovisno s ez-Tracker Anti-Etanercept i komparatorom A u skladu s propisanim testnim postupcima. Rezultati ispitivanja su uspoređeni, a njihova usporedivost ispitana je linearnom regresijom i koeficijentom korelacije (R). Regresijska jednačba i koeficijent korelacije su sljedeći.



REFERENCE

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. J Immunol Methods. 2017 Aug;447:14-22.
2. Bartelds GM, Kriekciak CT, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305:1460-8.
3. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Beringkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) Pediatric Rheumatology volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int 2018;38:975-83.
6. Kriekciak CT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeyre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis 2015;74:361-8.
7. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdeleine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N. Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. Annals of Clinical Biochemistry 2019, Vol. 56(1) 28-41
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Frontline Gastroenterology 2016;10:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

AVSEDD ANVÄNDNING

ez-Tracker Anti-Etanercept är en fluorescens immunoassay (FIA) för kvantitativ bestämning av fritt antikroppar mot etanercept i **humant blod/serum**. Endast för *in vitro*-diagnostik.

INLEDNING

Etanercept är ett dimerskt fusionsprotein bestående av den extracellulära delen av humant p75 tumörnecrosfaktor-alfa (TNF α)-receptor kopplad till Fc-delen av humant immunoglobulin 1 (IgG1) som används för att behandla eller hantera olika kroniska inflammatoriska sjukdomar, inklusive reumatoid artrit (RA), juvenil idiosyncratis artrit (JIA) och psoriasis artrit (PsA), psoriasis i plack och anklyserande spondylit (AS) genom att fungera som en TNF α -hämmare (TNFi) [1].

Kliniska prövningar har visat att en låg cirkulerande läkemedelsnivå är associerad med brist på klinisk respons för anti-TNF-terapi [2,3]. Den största oron för förlust av klinisk respons är utvecklingen av antikroppar mot anti-TNF-läkemedel. Dessa kan binda specifikt till läkemedlet och neutralisera eller eliminera dem vilket minskar deras effektivitet [4].

Därför kan införandet av terapeutisk läkemedelsmonitorering i standardklinisk vård ha potential att förbättra effektiviteten och säkerheten i behandlingen med anti-TNF-läkemedel [5,6,7].

ez-Tracker Anti-Etanercept används för kvantitativ detektion av fria antikroppar mot etanercept i serum och humant blod. Denna test kan ge relevant information om lämplig terapeutisk behandling.

PRINCIP

ez-Tracker Anti-Etanercept använder en brominmonooxysäva för att detektera antikroppar mot etanercept. Anti-etanercept-antikroppar från provet broas med fluorescerande och biotinmärkt etanercept, vilket bildar immunkomplex som migrerar på nitrocellulösmatrisen för att fångas av den andra immobiliserade streptavidin på en testremsa.

Fria antikroppar mot etanercept i provet kommer att binda fria immunkomplex vilket leder till en starkare fluorescenssignal, som bearbetas av instrumentet för ez-Tracker-testerna för att visa den fria anti-etanerceptkoncentrationen i provet.

KOMPLEMENT

ez-Tracker Anti-Etanercept består av "testkassetter".

■ Varje förpackad aluminiumpås innehåller två testkassetter.

■ Varje testkassetten som är förpackad i en aluminiumpås har tre komponenter: En testkassetten, en detektor och en utspädningsdel.

■ Testkassetten innehåller ett membran som kallas testremsa med streptavidin på testlinjen och kyckling-IgY på kontrolllinjen.

■ Detektordelen innehåller Etanercept-fluorescenskonjugat, anti-kyckling IgY-fluorescenskonjugat, biotin-Etanercept-konjugat i tris-hydrokloridbuffert.

■ Spädningsdelen innehåller natriumsalt som konserveringsmedel i fosfatbuffad saltlösning (PBS).

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

■ Endast för *in vitro*-diagnostik.

■ Följ instruktionerna och förfarandena som beskrivs i denna bruksanvisning.

■ Använd endast färska prover och undvik direkt solljus.

■ Lotnummer för alla testkomponenter (testkassetten och ID-chip) måste överensstämma med varandra.

■ Byt inte testkomponenterna mellan olika lotter och använd inte testkomponenterna efter utgångsdatumet, då det kan ge felaktiga testresultat.

■ Återanvänd inte testkassetten. En testkassetten ska användas för att testa endast ett prov.

■ Testkassetten ska förbli förseglad i sin originalförpackning fram till strax före användning. Använd inte testkassetten om påsen är skadad eller redan har öppnats.

■ Frysta prov ska endast tinas upp en gång. Vid transport måste proverna förpackas i enlighet med lokala bestämmelser. Prov med markant hemolys och/eller hyperlipidemi får inte användas.

■ Om testkomponenterna och/eller provet förvaras i kylskåp, låt testkassetten och provet varas i rumstemperatur i cirka 30 minuter före användning.

■ Instrumentet för ez-Tracker-test kan generera små vibrationer under användning.

■ Förbrukade testkassetter, C-tipar och pipettspetsar ska hanteras försiktigt och kasseras på lämpligt sätt i enlighet med relevanta lokala bestämmelser.

■ Testkassetten innehåller natriumdiat (Na H_2PO_4) och kan orsaka vissa hälsoproblem som kramper, lågt blodtryck och låg hjärtfrekvens, medvetlöshet, lungskador och andningsstopp. Undvik kontakt med hud, ögon och kläder. Vid kontakt, skölj omedelbart med rinnande vatten.

■ Ingen biotinterferens observerades i **ez-Tracker Anti-Etanercept** när biotinkoncentrationen i provet var lägre än 500 ng/mL. Om en patient har tagit biotin i en dos på mer än 0,03 mg per dag rekommenderas det att man testar igen 24 timmar efter att man har slutat med biotintag.

■ **ez-Tracker Anti-Etanercept** kommer att ge korrekta och tillförlitliga resultat under följande villkor.

■ **ez-Tracker Anti-Etanercept** ska endast användas tillsammans med instrumentet för ez-Tracker-tester. ■ Måste användas rekommenderad antikoagulan.

Rekommenderad antikoagulan

K $_2$ EDTA, Na $_2$ EDTA, Natriumcitrat, Litiumheparin, Natriumheparin

■ C-tip bör användas när följande villkor är uppfyllda.

■ För att få ett korrekt testresultat rekommenderas den C-tip som medföljer kitet.

■ Hellobod bör testas omedelbart efter insamling. ■ Utför inte ett test med C-tip i allmänt läge. Det kan leda till ett felaktigt resultat.

■ Överflödigt hellobod runt C-tipen ska torkas bort. ■ För att undvika korskontaminering får du inte återanvända C-tipen för flera prover.

■ ez-Tracker-testkassetten ska sättas in och placeras i testkassetthållaren före blodprovtagningen. ■ Var försiktig så att det inte bildas luftbubblor i C-tipen vid insamling av blod.

BEGRÄNSNINGAR I TESTSYSTEMET

■ Testet kan ge falska positiva resultat på grund av korsreaktioner och/eller specifik vidhäftning av vissa provkomponenter till antikropparna för infångning och detektion.

■ Testet kan ge falska negativa resultat på grund av att läkemedlet inte reagerar på antikropparna, vilket är vanligtast om epitopen maskeras av okända komponenter och därför inte kan upptäckas eller infångas av antikropparna. Läkemedlets instabilitet eller nedbrytning med tiden och/eller temperaturen kan också orsaka falska negativa resultat eftersom det gör att läkemedlet inte kan kännas igen av antikropparna.

■ Andra faktorer kan störa testet och orsaka felaktiga resultat, t.ex. tekniska fel/fel i förändring, nedbrytning av testkomponenterna/reagens eller förekomst av störande ämnen i testproverna.

■ Varje klinisk diagnos som baseras på testresultatet måste bekräftas av den berörda läkarens helhetsbedömning tillsammans med kliniska symptom och andra relevanta testresultat.

FÖRVARING OCH STABILITET

Förvaringsförhållanden			
Komponent	Förvarings-temperatur	Hållbarhet	Observera
testkassetten	2 – 30 °C	20 månader	Öppnad 1 månad Återförpackad

■ Lågg tillbaka en oanvänd testkassetten i den återförslutningsbara påsen för reservtestkassetter som innehåller torkmedelpaketet. Återförslaga längs hela kanten av förslutningen.

LEVERERAT MATERIAL

REB ETE 003-24

Komponenter i ez-Tracker Anti-Etanercept

Testkassetten	CART	24
Pipettspets (återförslutningsbara påse)	P-T	24
C-tip (återförslutningsbara påse)	C-T	24
ID-chip	ID-C	1
Återförslutningsbara påse för reservtestkassetter	SCZB	1
Bruksanvisning	IFU	1

MATERIAL SOM BEHÖVS MEN LEVERERAS PÅ BEGRÄN

Följande artiklar kan köpas separat från **ez-Tracker**.

Kontakta vår försäljningsavdelning för mer information.

■ ez-Tracker[®] REB ETE 001
■ ez-Tracker Anti-Etanercept Control REB ETE 003-C
■ ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator REB ETE 003-CAL

INSAMLING OCH BEARBETNING AV PROVER

Provetypen för **ez-Tracker Anti-Etanercept** är **humant blod/serum**.

■ Det rekommenderas att provet testas inom 24 timmar efter insamling.

■ Serum ska separeras från koaglet genom centrifugering inom tre timmar efter insamling av blodet.

■ Serum kan förvaras i en vecka vid 2-8 °C innan de testas. Om testningen kommer att dröja mer än en vecka ska serum frysas vid -20 °C.

■ Serum som förvarades fryst vid -20 °C i en månad visade ingen skinnad i prestanda.

■ Hellobodprovet bör dock inte förvaras i frysen under några omständigheter.

■ Eftersom en upprepad fryst- och upptyningscykel kan påverka testresultatet får du inte frysa in tidigare frysta prover på nytt.

■ Insamling av blodprov med hjälp av C-tip

① Håll C-tipen horisontellt och rör vid bloddroppens yta med C-tipen.

② Kapillärverkan drar automatiskt blodprovet till C-tipen och stannar.

③ Torka bort överflödigt blod runt spetsen.

④ Dubbelkontrollera att blodet fylls korrekt i C-tip och att ez-Tracker-läsaren är redo för ett test i C-tip-läget.

TESTINSTÄLLNING

■ Kontrollera komponenterna i **ez-Tracker Anti-Etanercept** enligt beskrivningen nedan: Testkassetter, pipettspetsar, C-tipar, ett ID-chip, en återförslutningsbara påse för reservtestkassetter och en bruksanvisning.

■ Lotnummer för alla testkomponenter (testkassetten och ID-chip) måste överensstämma med varandra.

■ Om den förseglade testkassetten har förvarats i kylskåp ska du placera den på en ren och plan yta i rumstemperatur i minst 30 minuter innan du testar.

■ Slå på instrumentet för ez-Tracker-test.

■ Töm spetslådan.

■ Sätt in ID-chipet i ID-chip-porten.

■ Se bruksanvisningen för instrumentet för **ez-Tracker-test** för fullständig information.

TESTFÖRFARANDE

General mode (Allmänt läge)

- 1) Sätt in en testkassett i testkassethållaren.
- 2) Sätt in en spets i spethålet på testkassetten.
- 3) Välj "General mode" i instrumentet för ez-Tracker-tester.
- 4) Ta 100 µL av provet (helblod/serum/kontroll) med hjälp av en pipett och fördela det i testkassetten provbrunn.
- 5) Tryck på Start på skärmen.
- 6) Testresultatet visas på skärmen efter 10 minuter.

C-tip mode (C-tip-läge)

- 1) Sätt in en testkassett i testkassethållaren.
- 2) Ta 30 µL helblod med hjälp av en C-tip.
- 3) Sätt in den helblodfyllda C-tipen i testkassetten spethål.
- 4) Välj "C-Tip mode" i instrumentet för ez-Tracker-tester.
- 5) Tryck på Start på skärmen.
- 6) Testresultatet visas på skärmen efter 10 minuter.

TOLKNING AV TESTRESULTATET

- Instrumentet för ez-Tracker-tester beräknar testresultatet automatiskt och visar testprovets Etanerceptkoncentration i ng/mL.
- Arbetsområde: 10 - 100 ng/mL.

KVALITETSKONTROLL

- Kvalitetsskontrolltestet är en del av god testpraxis för att bekräfta de förväntade resultaten och analysens giltighet och bör utföras med jämna mellanrum.
- Testet för kvalitetskontroll bör också utföras när det råder tvivel om testresultatens giltighet.
- Kontrollmaterial tillhandahålls på begäran med ez-Tracker Anti-Etanercept. För mer information om hur du får tag på kontrollmateriala, kontakta Biosynex försäljningsavdelning för hjälp.
(Se bruksanvisningen gällande kontrollmateriala.)

PRESTANDAEGENSKAPER

Analytisk känslighet

Blankgräns (LoB)	3.06 ng/mL
Detekteringsgräns (LoD)	4.22 ng/mL
Kvantifieringsgräns (LoQ)	10.00 ng/mL

Högdos hook-effekt

Det finns ingen högdos hook-effekt vid anti-etanercept-koncentrationer upp till 30,000 ng/mL.

Analytisk specificitet

Korsreaktivitet

Testresultaten från ez-Tracker Anti-Etanercept visade ingen signifikant korsreaktivitet med dessa biomolekyler.

Material med korsreaktivitet	Koncentration
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1,000 ng/mL
Anti-adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-golimumab	1,000 ng/mL

Interferens

De störande faktorer som anges i följande tabell har lagts till testprovet i den koncentration som anges nedan. ez-Tracker Anti-Etanercept-testresultaten visade inte på någon betydande interferens med dessa material.

Interferensmaterial	Koncentration
Hemoglobin	1,000 mg/dL
Bilirubin	40 mg/dL
Triglycerid	1,500 mg/dL
Reumatoid faktor	80 IU/mL
Humant serum albumin	12 g/dL

Precision

Studie på en plats

Repetierbarhet (precision inom körning)
precision inom laboratorie (total precision)
Precision från lotnummer till lotnummer

3 lotnummer av ez-Tracker Anti-Etanercept testades under 20 dagar. Varje standardmaterial testades två gånger per dag. För varje test gjordes en kopia av varje material.

Studie på flera platser

Reproducerbarhet

1 lotnummer ez-Tracker Anti-Etanercept testades under 5 dagar på 3 olika platser (1 person per plats, 1 instrument per plats). Varje standardmaterial testades en gång per dag och 5 upprepningar per dag.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Repetierbarhet		Total precision	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	15.19	6.6	15.09	6.8
30	29.08	8.1	29.23	7.6
60	58.52	6.9	58.99	6.4

Anti-Etanercept (ng/mL)	Precision från lotnummer till lotnummer		Reproducerbarhet	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	14.98	6.7	15.03	6.2
30	29.14	8.0	29.51	7.8
60	58.83	6.3	60.69	5.4

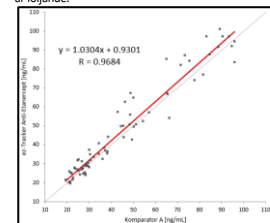
Noggrannhet

Noggrannheten bekräftades genom testning med tre olika lotnummer av ez-Tracker Anti-Etanercept. Testerna upprepades 10 gånger vid varje koncentration av kontrollstandarderna.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Parti 1	Parti 2	Parti 3	AVG	Äterfärd (%)
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.83	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

Jämförbarhet

Anti-Etanerceptkoncentrationen i 74 kliniska provanaler kvantifierades oberoende av varandra med ez-Tracker Anti-Etanercept och komparator A enligt föreskrivna testförfaranden. Testresultaten jämfördes och deras jämförbarhet undersöktes med linjär regression och korrelationskoefficient (R). Regressionskvantiteten och korrelationskoefficienten är följande.



REFERENSER

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. J Immunol Methods. 2017 Aug;447:14-22.
2. Bartelds GM, Kriekciak CT, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-TNF antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305:1460-8.
3. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-TNF antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:711-15.
4. A. Nassar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) Pediatric Rheumatology volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmartín R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int 2018;38:975-983
6. Kriekciak CT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeyre FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis 2015;74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdeleine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. Annals of Clinical Biochemistry 2010, Vol. 56(1) 28-41
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Frontline Gastroenterology 2016;10:1-12.



ez-Tracker Anti-Etanercept

BEOOGD GEBRUIK

ez-Tracker Anti-Etanercept is een fluorescerende-immunoassay (FIA) voor de kwantitatieve bepaling van vrije antilichamen tegen etanercept in menselijk volbloed/serum.

Uitsluitend voor *in-vitro* diagnostisch gebruik.

INLEIDING

Etanercept is een dimersich fusie-eiwit bestaande uit het extracellulaire deel van de humane p75-tumornecrosefactor alfa (TNF α)-receptor gekoppeld aan het Fc-deel van monoklonale immunoglobuline 1 (IgG1), dat wordt gebruikt om verschillende chronische inflammatoire ziekten te behandelen of te beheersen, waaronder reumatoïde artritis (RA), juveniele idiopathische artritis (JIA) en psoriasis artritis (PSA), psoriasis en ankyloserende spondylitis (AS) door te werken als TNF α -remmer (TNFi) [1].

Klinische proeven hebben aangetoond dat een lage circulerende medicijnconcentratie in verband wordt gebracht met het ontbreken van klinische respons voor anti-TNF-therapie [2,3]. De belangrijkste zorg over het verlies van klinische respons is de ontwikkeling van antilichamen tegen anti-TNF-geensmiddelen. Deze kunnen zich specifiek binden aan geensmiddelen en deze neutraliseren of elimineren, waardoor de werkzaamheid wordt verminderd [4].

Daarom kan implementatie van therapeutische geensmiddelenmonitoring in standaardklinische zorg het potentieel hebben om de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met anti-TNF-geensmiddelen te verbeteren [5,6].

ez-Tracker Anti-Etanercept wordt gebruikt voor de kwantitatieve detectie van vrije antilichamen tegen etanercept in serum en volbloed. Deze test kan relevante informatie verstrekken over een geschikte therapeutische behandeling.

PRINCIPE

ez-Tracker Anti-Etanercept maakt gebruik van een brug immunoassay voor de detectie van antilichamen tegen etanercept.

Anti-etanercept-antilichamen uit het monster worden overbruggend met etanercept gemarkeerd met fluorescerende en biotine, waardoor immunocomplexen ontstaan die migreren naar de nitrocellulose-matrix om het monster vastgelegd door de andere geïmmobiliseerde streptavidine op een teststrip.

Meer antilichamen tegen etanercept in het monster zullen meer immunocomplexen vormen, wat leidt tot een sterker fluorescerend signaal, dat wordt verwerkt door het instrument voor ez-Tracker-tests om de concentratie van vrije antilichamen tegen etanercept in het monster weer te geven.

COMPONENTEN

ez-Tracker Anti-Etanercept bestaat uit 'cartridges'.

- Elk verzegeld aluminium zakje bevat twee cartridges.
- Elke cartridge is verpakt in een aluminium zakje en bestaat uit drie componenten, inclusief een cartridgegedeelte, een detectorgedeelte en een oplosmiddelgedeelte.
- Het cartridgegedeelte bevat het membraan welk teststrip wordt genoemd en streptavidine bevat op de testlijn en kip IgY op de controellijn.
- Het detectorgedeelte bevat etanercept-fluorescerende conjugaat, anti-chicken IgY-fluorescerende conjugaat, biotine-Etanerceptconjugaat in tris-hydrochloride buffer.
- Het oplosmiddelgedeelte bevat natriumazide als een bewaarmiddel in fosfaatgebufferde zoutoplossing (PBS).

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- Uitsluitend voor *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- Volg de instructies en procedures die in deze "Gebruiksaanwijzing" worden beschreven.
- Gebruik alleen verse monsters en vermijd direct zonlicht.
- Lotnummers van alle testcomponenten (cartridge en ID-chip) moeten met elkaar overeenkomen.
- Wissel de testcomponenten tussen de verschillende loten niet uit of gebruik de testcomponenten niet na de vervaldatum. Als u dat toch doet kan dit leiden tot onjuiste testresultaten.
- Cartridges niet hergebruiken. Er moet een cartridge worden gebruikt voor het testen van slechts één monster.
- De cartridge moet verzegeld blijven in zijn origineel zakje tot net voor het gebruik. Gebruik geen cartridge als het zakje beschadigd is of al is geopend.
- Een bevroren monster mag slechts één keer worden ontdooid. Bij het vzerenden moeten de monsters verpakt zijn in overeenstemming met de lokale voorschriften. Monster met ernstige hemolyse en/of hyperlipidemie mag niet worden gebruikt.
- Als testcomponenten en/of monsters in een koelkast zijn opgeslagen, moet u de cartridge en het monster ca. 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur laten komen.
- Het instrument voor ez-Tracker-tests kan een lichte trilling genereren tijdens het gebruik.
- Ga voorzichtig om met gebruikte cartridges, C-tip en pipette tip en gooi ze weg op de juiste manier in overeenstemming met relevante lokale regelgevingen.
- De cartridge bevat natriumazide (NaN₃) en kan bepaalde gezondheidsproblemen veroorzaken, zoals stipstrekingen, lage bloeddruk en hartslag, longstelsel en respiratoir falen. Contact met huid, ogen en kleding vermijden. In geval van contact onmiddellijk spoelen met stromend water.
- Er werd geen biotoef-interferentie vastgesteld in ez-Tracker Anti-Etanercept wanneer de biotoefconcentratie in het monster 500 ng/mL lager was. Als een patiënt biotoef heeft ingenomen met een dosering van meer dan 0,03 mg per dag, is het aanbevelen om 24 uur na de stopzetting van de biotoef-inname opnieuw te testen.

ez-Tracker Anti-Etanercept zal nauwkeurige en betrouwbare resultaten leveren, onafhankelijk van de onderstaande voorwaarden.

-ez-Tracker Anti-Etanercept mag alleen worden gebruikt in combinatie met het instrument voor ez-Tracker-tests.

-Er moet een aanbevelen anticoagulant worden gebruikt.

Aanbevelen anticoagulants

K₂ EDTA, Na₂ EDTA, Natriumcitraat, Lithium heparine, Natriumheparine

• C-tip moet worden gebruikt wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan.

-C-tip die bij de kit is geleverd, is aanbevelen voor het verkrijgen van het correct testresultaat.

-Volbloed moet onmiddellijk na de afname worden getest.

-Voer geen test uit met C-tip op de Algemene module. Dit kan een verkeerd resultaat veroorzaken.

-Overtolvolbloed rond de C-tip moet worden afgeveegd.

-Om kruisbepaling te voorkomen mag u de C-tip niet hergebruiken voor meerdere monsters.

-De ez-Tracker-cartridge moet in de cartridgehouder worden geplaatst en gepositioneerd voordat een bloedmonster wordt afgenomen.

-Zorg er bij het afnemen van bloed voor dat er geen luchtbelletjes worden gevormd in de C-tip.

BEPERKINGEN VAN HET TESTSYSTEEM

- De test kan vals-positieve resultaten leveren door de kruisreacties en/of niet-specifieke adhesie van bepaalde monstercomponenten aan de capture-/detector-antilichamen.
- De test kan vals-negatieve resultaten leveren door de non-responsiviteit van anti-etanercept-antilichamen die het meest voorkomt als de pipettopverbinding is door enkele onbekende componenten en daarom niet kunnen worden gedetecteerd of vastgelegd door de antilichamen. De instabiliteit of afbraak antilichaam van het anti-etanercept-antilichaam door de tijd en/of temperatuur kan ook een vals-negatief resultaat veroorzaken omdat het geensmiddel hierdoor onbereikbaar is voor de antilichamen.
- Andere factoren kunnen de test hinderen en verkeerde resultaten leveren, zoals technische/procedurefouten, afbraak van de testcomponenten/reagentia of de aanwezigheid van interfererende substanties in de testmonsters.
- Elke klinische diagnose die op het testresultaat is gebaseerd, moet worden ondersteund door een uitgebreide beoordeling van de betrokken arts, in combinatie met klinische symptomen en andere relevante testresultaten.

OPSLAG EN STABILITEIT

Component	Opslagvoorwaarden		Opmerking
	Opslag temperatuur	Houdbaarheid	
Cartridge	2 - 30 °C	20 maanden	Dicht
		1 maand	Opnieuw verzegeld

Plaats een ongebruikte cartridge terug in het herbruikbare reserve cartridgezakje met ritsluiting die het droogmiddelgedeelte bevat. Opnieuw verzegelen langs de volledige rand van de sluitstrook.

GELEVERDE MATERIALEN

REF ETE 003-24

Componenten van ez-Tracker Anti-Etanercept

Cartridge	CART	24
Pipetpunt (herbruikbaar zakje)	P-Y	24
C-tip (herbruikbaar zakje)	C-T	24
ID-chip	ID-C	1
Herbruikbaar reserve cartridgezakje	SCB	1
Gebruiksaanwijzing	IFU	1

VERSTE MATERIALEN, MAAR GELEVERD OP AANVRAAG

De volgende items kunnen afzonderlijk van ez-Tracker Anti-Etanercept worden aangeschaft. Neem contact op met onze verkoopafdeling voor meer informatie.

ez-Tracker

REF ETE 001

ez-Tracker Anti-Etanercept Control

REF ETE 003-C

ez-Tracker Anti-Etanercept Calibrator

REF ETE 003-CAL

AFNAME EN VERWERKING VAN MONSTERS

Het monsterstypen voor ez-Tracker Anti-Etanercept is menselijk volbloed/serum.

Het is aanbevelen het monster binnen de 24 uur na de afname te testen.

Het serum moet van het stolsel worden gescheiden door centrifugatie binnen de 3 uur na de afname van het volbloed.

Het serum kan een week worden opgeslagen bij 2-8 °C voordat het wordt getest. Als het testen meer dan een week wordt uitgesteld, moeten het serum worden ingevroren op -20 °C.

• Serum dat gedurende één maand was ingevroren op -20 °C, vertoont geen prestatieverval.

Het volbloedmonster mag in geen geval in een diepvries worden bewaard.

• Omdat een herhaalde cyclus van invriezen/ontdooien het testresultaat kan beïnvloeden, mag u eerder ingevroren monsters niet opnieuw invriezen.

Afnamen van een volbloedmonster met C-tip

- 1 Houde de C-tip horizontaal en raak het oppervlak van de bloedruimte aan met de punt van de C-tip.
- 2 De capillaire werking zal het bloedmonster automatisch naar de C-tip trekken en stoppen.
- 3 Veeg overtollig bloed rond de punt af.
- 4 Controleer nogmaals of het volbloed nauwgezet in de C-tip is gevuld en of de ez-Tracker-lezer gereed is voor een test op de C-tipmodus.

TESTVOORBEREIDING

• Controleer de componenten van de ez-Tracker Anti-Etanercept zoals hieronder beschreven: Cartridges, pipetpunt, C-tips, een ID-chip, een herbruikbaar reserve cartridgezakje en gebruiksaanwijzing.

- Lotnummers van alle testcomponenten (cartridge en ID-chip) moeten met elkaar overeenkomen.
- Als de verzegelde cartridge in een koelkast was opgeslagen, plaats u het minstens 30 minuten vóór de test op een schoon en vlak oppervlak bij kamertemperatuur.
- Schakel het instrument in voor ez-Tracker-tests.
- Maak de doos met tips leeg.
- Plaak de ID-chip in de 'ID-portfolio'.

※ Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het instrument voor ez-Tracker-tests voor alle informatie en bedieningsinstructies.

TESTPROCEDURE

General mode (Algemene modus)

- 1) Plaats een cartridge in de cartridgehouder.
- 1) Stop een tip in de tipopening van de cartridge.
- 2) Selecteer de 'General mode' in het instrument voor ez-Tracker-tests.
- 4) Neem 100 µL van het monster (volbloed/serum/controle) met een pipet en doseer het in de monsterput van de cartridge.
- 5) Tik op de knop 'Start' op het scherm.
- 6) Het testresultaat wordt na 10 minuten weergegeven op het scherm.

C-tip mode (C-tipmodus)

- 1) Plaats een cartridge in de cartridgehouder.
- 2) Neem 30 µL volbloed met een C-tip.
- 3) Stop de met volbloed gevulde C-tip in de tipopening van de cartridge.
- 4) Selecteer de 'C-tip mode' in het instrument voor ez-Tracker-tests.
- 5) Tik op de knop 'Start' op het scherm.
- 6) Het testresultaat wordt na 10 minuten weergegeven op het scherm.

INTERPRETATIE VAN TESTRESULTAAT

- Het instrument voor ez-Tracker-tests berekent automatisch het testresultaat en toont de concentratie van Etanercept van het testmonster in termen van ng/mL.
- Werkbereik: 10 - 100 ng/mL

KWALITEITSCONTROLE

- Kwaliteitscontroletests maken deel uit van de goede testpraktijk om de verwachte resultaten en de geldigheid van de assay te bevestigen en moeten op regelmatig tijdstippen worden uitgevoerd.
- Kwaliteitscontroletests moeten ook worden uitgevoerd als er vragen zijn over de geldigheid van de testresultaten.
- Controlemateriaal wordt op aanvraag geleverd bij de ez-Tracker Anti-Etanercept. Voor meer informatie over het verkrijgen van controlematerialen neemt u contact op met de verkoopafdeling van Biosnexus voor hulp. (Raadpleeg de instructies voor het gebruik van het controlemateriaal.)

PRESTATIEKENMERKEN

■ Analytisch gevoeligheid

• Biancimetil (LoB)	3,06 ng/mL
• Detectielimiet (LoD)	4,22 ng/mL
• Kwantificeringslimiet (LoQ)	10,00 ng/mL

■ Hoge dosis haakeffect

Er is geen hoge dosis haakeffect bij een concentratie van anti-etanercept tot 30,00 ng/mL.

■ Analytische specificiteit

Kruisreactie

ez-Tracker Anti-Etanercept testresultaten hebben geen belangrijke kruisreactiviteit met deze biomoleculen aangetoond.

Geteste biologische	Concentratie
Infliximab	100 µg/mL
Adalimumab	100 µg/mL
Vedolizumab	100 µg/mL
Golimumab	100 µg/mL
Anti-Infliximab	1,000 ng/mL
Anti-Adalimumab	1,000 ng/mL
Anti-Vedolizumab	1,000 ng/mL
Anti-Golimumab	1,000 ng/mL

Interferentie

Interferenties die zijn vermeld in de volgende tabel, werden toegevoegd aan het testmonster bij de hieronder vermelde concentratie. ez-Tracker Anti-Etanercept testresultaten hebben geen belangrijke interferentie met deze materialen aangetoond.

Interferentiematerialen	Concentratie
Hemoglobine	1,000 mg/dL
Bilirubin	40 mg/dL
Triglyceride	1,500 mg/dL
Rheumafactor	80 IU/mL
Menselijk serumalbumine	12 g/dL

■ Precisie

Studie op één locatie
Herhaalbaarheid (precisie binnen de reeks)
Precisie binnen het laboratorium (totale precisie)
Precisie tot naar lot
3 loten van ez-Tracker Anti-Etanercept werden getest gedurende 20 dagen. Elk standaard materiaal werd 2 keer per dag getest. Voor elke test werd elk materiaal gedupliceerd.
Studie op meerdere locaties
Reproduceerbaarheid

1 lot van ez-Tracker Anti-Etanercept werd getest gedurende 5 dagen op 3 verschillende locaties (1 persoon per locatie, 1 instrument per site). Elk standaard materiaal werd 1 keer per dag getest en er werden 5 replicaten per dag gemaakt.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Herhaalbaarheid		Totale precisie	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	15.19	6.6	15.09	6.8
30	29.08	8.1	29.23	7.6
60	58.52	6.9	58.99	6.4

Anti-Etanercept (ng/mL)	Precisie tot naar lot		Reproduceerbaarheid	
	AVG	CV (%)	AVG	CV (%)
15	14.98	6.7	15.03	6.2
30	29.14	8.0	29.51	7.8
60	58.83	6.3	60.69	5.4

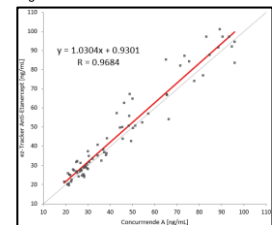
■ Accuraatheid

De accuraatheid werd bevestigd door het testen met 3 verschillende loten van ez-Tracker Anti-Etanercept. De tests werden 10 keer herhaald bij elke concentratie van de controlestandaard.

Anti-Etanercept (ng/mL)	Lot 1	Lot 2	Lot 3	GEM	Herstel (%)
22.14	23.13	21.90	22.31	22.44	101.4
35.83	36.39	36.72	35.99	36.37	101.5
57.50	57.56	56.97	57.40	57.31	99.7
71.43	73.13	75.75	69.54	72.80	101.9
86.67	91.19	87.60	90.02	89.60	103.4

■ Vergelijkbaarheid

Anti-Etanercept-concentratie van 74 klinische monsters werden onafhankelijk gekwantificeerd met ez-Tracker Anti-Etanercept en concurrerende A zoals volgens de voorgeschreven testprocedures. Testresultaten werden vergeleken en hun vergelijkbaarheid werd onderzocht met onderzocht met lineaire regressie en correlatiecoëfficiënt (R). De regressievergelijking en correlatiecoëfficiënt zijn als volgt.



REFERENTIES

1. Meenu Wadhwa, Chris Bird, Paula Dilger, Peter Rigby et al. Establishment of the first WHO International Standard for etanercept, a TNF receptor II Fc fusion protein: Report of an international collaborative study. J Immunol Methods. 2017; 447:14-22.
2. Bartelds GW, Kriekamp AT, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-TNF antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011; 305:1460-8.
3. Wolinski GJ, Vls M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:711-15.
4. A. Nasar-Sheikh Rashid, D. Schonenberg-Meinema, S. C. Bergkamp et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) Pediatric Rheumatology volume 19, Article number: 59 (2021)
5. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Samartí R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int 2018; 38:975-83.
6. Kriekamp AT, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafere FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis 2015; 74:361-8.
7. Mullemann D, Meric JC, Pintauro G, Ducourau E, Magdelaine Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11:R178.
8. IG Sanchez-Hernandez, N Rebollo, F Munoz et al. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. Annals of Clinical Biochemistry 2019, Vol. 56(1) 28-41.
9. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Frontline Gastroenterology 2016; 0:1-12.

