



AFIAS

Free Anti-Golimumab

USO PRETENDIDO

O **AFIAS Free Anti-Golimumab** é um imunoenensaio de fluorescência (FIA) para determinação quantitativa de anticorpos livres contra golimumabe em sangue total humano/soro.

Uso somente em diagnóstico *in vitro*.

INTRODUÇÃO

Golimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) usado para o tratamento de artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (APs), espondilite anquilosante (EA) e colite ulcerativa (CU).^[1,2]

O golimumabe só consegue exercer seus efeitos farmacológicos, como remissão ou baixa atividade da doença, após concentrações adequadas na circulação.^[3,4] No entanto, durante o tratamento com golimumabe, alguns pacientes desenvolveram anticorpos contra o golimumabe que se ligam especificamente ao golimumabe para neutralizá-lo ou eliminá-lo. Embora o golimumabe seja, com frequência, clinicamente benigno, podem ocorrer impactos negativos na segurança e/ou eficácia.^[5, 6, 7]

Portanto, a implementação do monitoramento terapêutico de medicamentos no tratamento clínico padrão pode ter o potencial de melhorar a eficácia, a segurança e a relação custo-efetividade do tratamento com medicamentos biológicos em reumatologia.^[8,9,10]

O **AFIAS Free Anti-Golimumab** é utilizado para a detecção quantitativa de anticorpos livres contra golimumabe no soro e no sangue total. Este teste pode fornecer informações relevantes sobre o tratamento terapêutico adequado.

PRINCÍPIO

O teste utiliza um imunoenensaio de ponte para a detecção de anticorpos contra golimumabe.

Anticorpos anti-golimumabe da amostra são ligados com fluorescência e golimumabe marcado com biotina, formando imunocomplexos, e migram para a matriz de nitrocelulose para serem capturados pela estreptavidina imobilizada na tira do teste.

Quanto mais anticorpos contra golimumabe na amostra, mais imunocomplexos serão formados, resultando em um sinal de fluorescência mais forte, que é processado pelo instrumento para testes AFIAS, a fim de demonstrar a concentração de anti-golimumabe livre.

COMPONENTES

O kit **AFIAS Free Anti-Golimumab** consiste em 'Cartuchos'.

- Cada bolsa de alumínio selada contém dois cartuchos.

- Cada cartucho embalado em uma bolsa de alumínio possui três componentes, incluindo uma parte de cassete, uma parte de detector e uma parte de diluente.
- A parte do cassete contém a membrana chamada tira de teste, que tem estreptavidina na linha de teste e IgY de galinha na linha de controle.
- A parte do detector possui 2 grânulos contendo conjugado fluorescente de golimumabe, conjugado fluorescente de anti-IgY de galinha e conjugado de golimumabe-biotina em tampão Tris-HCl.
- A parte do diluente contém Tween 20 como detergente e Azida sódica como conservante em tampão Tris-HCl.

ALERTAS E PRECAUÇÕES

- Somente para uso em diagnóstico *in vitro*.
- Siga as instruções e procedimentos descritos nesta 'Instrução de Uso'.
- Utilize somente amostras frescas e evite a luz solar direta.
- Os números de lote de todos os componentes do teste (cartucho e chip de identificação) devem corresponder entre si.
- Não troque os componentes do teste entre lotes diferentes, nem os utilize após a data de validade, pois isso pode gerar resultados incorretos.
- Não reutilize cartuchos. Um cartucho deve ser usado para testar apenas uma amostra.
- O cartucho deve permanecer lacrado em sua embalagem original até o momento do uso. Não utilize um cartucho se a embalagem estiver danificada ou já tiver sido aberta.
- Amostras congeladas devem ser descongeladas apenas uma vez. Para o transporte, as amostras devem ser embaladas de acordo com as normas locais. Amostras com hemólise grave e/ou hiperlipemia não devem ser utilizadas.
- Se os componentes do teste e/ou a amostra forem armazenados em geladeira, deixe o cartucho e a amostra em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes do uso.
- O instrumento para testes AFIAS pode gerar uma leve vibração durante o uso.
- Cartuchos, C-tips e ponteiras usados devem ser manuseados com cuidado e descartados por um método apropriado, de acordo com as normas locais relevantes.
- O cartucho contém Azida sódica (NaN₃) e pode causar certos problemas de saúde, como convulsões, pressão arterial baixa, frequência cardíaca baixa, perda de consciência, lesão pulmonar e insuficiência respiratória. Evite o contato com a pele, os olhos e as roupas. Em caso de contato, enxágue imediatamente com água corrente.
- Não foi observada interferência da biotina no **AFIAS Free Anti-Golimumab** quando a concentração de biotina na amostra estava abaixo de 500 ng/mL. Se um paciente estiver tomando biotina em uma dosagem superior a 0,03 mg por dia, recomenda-se testar novamente 24 horas após a interrupção do uso de biotina.
- O **AFIAS Free Anti-Golimumab** fornecerá resultados precisos e confiáveis, sujeitos às condições abaixo.
 - O **AFIAS Free Anti-Golimumab** deve ser usado apenas em conjunto com o instrumento para testes AFIAS.
 - É necessário usar o anticoagulante recomendado.

Anticoagulantes recomendados

K₂ EDTA, Na₂ EDTA, Citrato de sódio, heparina de lítio, heparina sódica

- **C-tip deve ser usada quando as seguintes condições forem atendidas.**
 - Recomenda-se a utilização de C-tip fornecida com o kit para obter o resultado correto do teste.
 - O sangue total deve ser testado imediatamente após a coleta.
 - Não realize o teste com a C-tip no Modo Geral. Isso pode causar um resultado incorreto.
 - O excesso de sangue total ao redor da C-tip deve ser limpo.
 - Para evitar contaminação cruzada, não reutilize C-tip para múltiplas amostras.
 - O cartucho AFIAS deve ser inserido e posicionado no suporte do cartucho antes da coleta da amostra de sangue.
 - Ao coletar sangue, tome cuidado para não criar bolhas de ar na C-tip.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- O teste pode gerar resultado(s) falso-positivo(s) devido a reações cruzadas e/ou adesão inespecífica de certos componentes da amostra aos anticorpos de captura/detectores.
- O teste pode gerar resultados falso-negativos devido a não responsividade dos anticorpos antidrogas, o que é mais comum quando o epítipo está mascarado por alguns componentes desconhecidos, impossibilitando sua detecção ou captura pelos anticorpos. A instabilidade ou degradação dos anticorpos antidrogas com o tempo e/ou temperatura também pode causar resultado falso-negativo, tornando o fármaco irreconhecível pelos anticorpos.
- Outros fatores podem interferir no teste e causar resultados errôneos, como erros técnicos/de procedimento, degradação dos componentes/reagentes do teste ou presença de substâncias interferentes nas amostras de teste.
- Qualquer diagnóstico clínico baseado no resultado do teste deve ser apoiado pela ampla avaliação do médico responsável, em conjunto com os sintomas clínicos e outros resultados de testes relevantes.

ARMAZENAGEM E ESTABILIDADE

| Componente | Condições de armazenagem | | |
|------------|--------------------------|----------|------------|
| | Temperatura | Validade | Observação |
| Cartucho | 2 - 30°C | 20 meses | Fechado |
| | | 1 mês | Aberto |

- Retorne o cartucho não utilizado para o zipperbag para cartucho sobressalente contendo dessecante. Sele novamente a embalagem através do zíper presente na borda.

MATERIAIS FORNECIDOS

Componentes do kit **AFIAS Free Anti-Golimumab**:

| | |
|---------------------------|----|
| Caixa do cartucho: | |
| - Cartucho | 24 |
| - Ponteira (zipperbag) | 24 |
| - C-tip (30 μ L) | 24 |
| - ID Chip | 1 |
| - Zipperbag sobressalente | 1 |
| - Instruções de Uso | 1 |

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

Os itens seguintes podem ser adquiridos separadamente do kit **AFIAS Free Anti-Golimumab**.

Por favor, contate a **BIOSYS LTDA.** para mais informações.

- **Instrumento para testes AFIAS**

- **AFIAS-1**

- **AFIAS-3**

- **AFIAS-6**

- **AFIAS-10**

- **Boditech Anti-Golimumab Control**

- **Boditech Anti-Golimumab Calibrator**

COLETA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

O tipo de amostra utilizado com o kit **AFIAS Free Anti-Golimumab** é sangue total humano/soro.

- É recomendado testar a amostra dentro de 24 horas após a coleta quando a amostra coletada for armazenada à temperatura ambiente.
- O soro deve ser separado do coágulo por centrifugação dentro de 3 horas após a coleta do sangue total.
- O soro pode ser armazenado por uma semana a 2-8°C antes da realização do teste. Se um período maior que 1 semana de armazenamento for necessário, o soro deve ser congelado a -20°C.
- O soro congelado a -20°C por 3 meses não apresentou diferença de desempenho.
- Entretanto, a amostra de sangue total não deve ser mantida no congelador em hipótese alguma.
- Uma vez que repetidos ciclos de congelamento e descongelamento podem afetar os resultados do teste, não congele novamente amostras previamente descongeladas.
- Coleta de amostra de sangue total usando C-tip:
 - ① Segure a C-tip horizontalmente e toque a superfície do sangue com a ponta da C-tip.
 - ② A capilaridade puxará automaticamente a amostra de sangue para a C-tip e parará.
 - ③ Limpe qualquer excesso de sangue ao redor da ponta.
 - ④ Verifique novamente se o sangue total está preenchido corretamente na C-tip e se o instrumento para testes AFIAS está pronto para um teste no "modo C-tip".

CONFIGURAÇÃO DO TESTE

- Verifique os componentes do kit **AFIAS Free Anti-Golimumab**: cartuchos, ponteiras, C-tips, ID chip, zipperbag para cartucho sobressalente e Instrução de Uso.
- Assegure que o número de lote do cartucho é correspondente ao número de lote do ID chip.
- Caso o cartucho selado tenha sido armazenado sob refrigeração, coloque-o em uma superfície limpa e plana em temperatura ambiente por ao menos 30 minutos antes da realização do teste.
- Ligue o instrumento para testes AFIAS.
- Esvazie a caixa de ponteiras.
- Insira o ID chip na porta para ID chip do equipamento.
- ※ **Favor consultar o Manual de Operações do instrumento para testes AFIAS para obter as informações completas e instruções de operação.**

PROCEDIMENTO DO TESTE

► **AFIAS-1, AFIAS-3, AFIAS-6**

Modo Geral

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Insira uma ponteira no orifício para ponteiras do cartucho.
- 3) Selecione o 'Modo Geral' no instrumento para testes AFIAS.
- 4) Transfira 100 µL da amostra (sangue total/soro/controle) com auxílio de uma pipeta para o poço de amostras do cartucho.
- 5) Pressione o botão 'Start' na tela.
- 6) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo C-tip

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Transfira 30 µL do sangue total usando uma C-tip.
- 3) Insira a C-tip preenchida com sangue no orifício para ponteiras do cartucho.
- 4) Selecione o 'Modo C-tip' no instrumento para testes AFIAS.
- 5) Pressione o botão 'Start' na tela.
- 6) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

► **AFIAS-10**

Modo Normal

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Insira uma ponteira no orifício para ponteiras do cartucho.
- 3) Aperte o botão 'Load' na baía que contém o cartucho com a ponteira para ler o código de barras do cartucho e confirme o nome do item escrito no cartucho.
- 4) Insira o tubo de amostra na estante para tubos.
- 5) Insira a estante para tubos na parte de carregamento da estação de amostragem.
- 6) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 7) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo Emergência - General tip

- 1) O procedimento do teste é o mesmo que o 'Modo Normal' do item 1) ao item 3).
- 2) Converta para o 'Modo Emergência' no AFIAS-10.
- 3) Selecione o tipo de ponteira (general tip) na tela.
- 4) Selecione o tipo de amostra (sangue total/soro) na tela.
- 5) Transfira 100 µL da amostra com auxílio de uma pipeta para o poço de amostras do cartucho.
- 6) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 7) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo Emergência – C-tip

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Transfira 30 µL do sangue total usando uma C-tip.
- 3) Insira a C-tip preenchida com sangue no orifício para ponteiras do cartucho.
- 4) Aperte o botão 'Load' na baía que contém o cartucho com a ponteira para ler o código de barras do cartucho e confirme o nome do item escrito no cartucho.
- 5) Converta para o 'Modo Emergência' no AFIAS-10.
- 6) Selecione o tipo de ponteira (C-tip) na tela.
- 7) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 8) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

- O instrumento para testes AFIAS calcula o resultado do teste automaticamente e exibe a concentração de anti-golimumabe livre na amostra teste em termos de ng/mL.
- Faixa de medição: 2 - 40 ng/mL.

CONTROLE DE QUALIDADE

- Testes de controle de qualidade (CQ) são parte das boas práticas laboratoriais para confirmar os resultados esperados e a validade do ensaio e devem ser realizados em intervalos regulares.
- Os testes de controle de qualidade também devem ser realizados sempre que houver alguma dúvida em relação a validade dos resultados.
- Os materiais de controle são fornecidos mediante solicitação com o **AFIAS Free Anti-Golimumab**. Para obter mais informações sobre a obtenção dos controles, entre em contato com a **BioSys Ltda.** (Consulte as instruções de uso do material de controle.)

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

- **Sensibilidade Analítica**
 - Limite do Branco (LoB) 0,21 ng/mL
 - Limite de Detecção (LoD) 0,25 ng/mL
 - Limite de Quantificação (LoQ) 2,00 ng/mL

- **Efeito Hook**
Não há efeito Hook em concentrações de anti-golimumabe livre até 10.000 ng/mL.

- **Especificidade Analítica**
 - Reatividade cruzada
Os resultados do teste **AFIAS Free Anti-Golimumab** não mostraram nenhuma reatividade cruzada significativa com essas biomoléculas.

| Material de reatividade cruzada | Concentração |
|---------------------------------|--------------|
| Infliximabe | 100 µg/mL |
| Adalimumabe | 100 µg/mL |
| Etanercepte | 100 µg/mL |
| Vedolizumabe | 100 µg/mL |
| Anti-infliximabe | 1000 ng/mL |
| Anti-adalimumabe | 1000 ng/mL |
| Anti-etanercepte | 1000 ng/mL |
| Anti-vedolizumabe | 1000 ng/mL |

- **Interferência**
Os materiais interferentes listados na tabela a seguir foram adicionados às amostras teste nas concentrações descritas abaixo. Os resultados obtidos com o **AFIAS Free Anti-Golimumab** não apresentaram interferência significativa com esses materiais.

| Interferentes | Concentração |
|------------------------|--------------|
| Hemoglobina | 1000 mg/dL |
| Bilirrubina | 40 mg/dL |
| Triglicerídeos | 2000 mg/dL |
| Fator reumatóide | 90 UI/mL |
| Albumina sérica humana | 12 g/dL |

- **Precisão**
 - **Estudo unicêntrico**
Repetibilidade (precisão na corrida)

Precisão no laboratório (Precisão total)

Precisão lote a lote

3 lotes do **AFIAS Free Anti-Golimumab** foram testados por 21 dias. Cada material padrão foi testado 2 vezes por dia. Para cada teste, cada material foi testado em duplicata.

| Anti-Golimumabe livre [ng/mL] | Repetibilidade | | Precisão no laboratório | | Precisão lote a lote | |
|-------------------------------|----------------|--------|-------------------------|--------|----------------------|--------|
| | Média [ng/mL] | CV (%) | Média [ng/mL] | CV (%) | Média [ng/mL] | CV (%) |
| 5 | 5,06 | 6,3 | 5,03 | 6,8 | 5,03 | 6,6 |
| 10 | 9,80 | 7,1 | 9,84 | 7,6 | 9,81 | 7,7 |
| 20 | 19,53 | 6,9 | 19,51 | 6,7 | 19,64 | 6,3 |

- **Estudo multicêntrico**

Reprodutibilidade

1 lote do **AFIAS Free Anti-Golimumab** foi testado por 5 dias em 3 locais diferentes (1 pessoa por local, 1 instrumento por local). Cada material padrão foi testado 1 vez em 5 replicatas por dia.

| Anti-Golimumabe livre [ng/mL] | Estudo multicêntrico | |
|-------------------------------|----------------------|--------|
| | Média [ng/mL] | CV (%) |
| 5 | 5,01 | 7,0 |
| 10 | 9,70 | 7,6 |
| 20 | 20,10 | 5,4 |

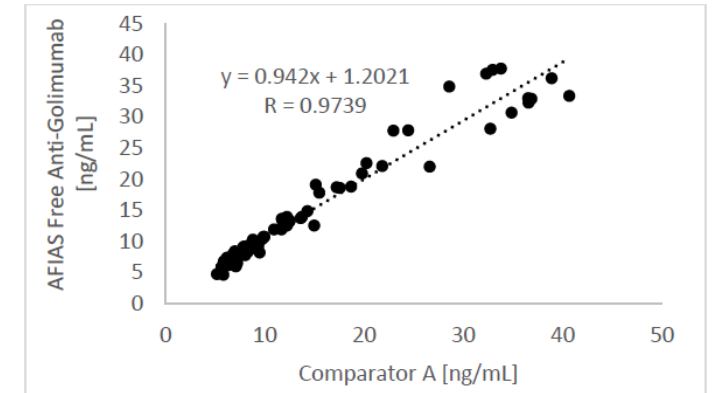
■ **Acurácia**

A acurácia foi confirmada testando 3 lotes diferentes do **AFIAS Free Anti-Golimumab**. Os testes foram repetidos 10 vezes em cada concentração do controle padrão.

| Anti-Golimumabe livre [ng/mL] | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Média [ng/mL] | Recuperação (%) |
|-------------------------------|--------|--------|--------|---------------|-----------------|
| 5,8 | 5,56 | 5,98 | 6,07 | 5,87 | 100,6 |
| 10,4 | 10,36 | 10,71 | 10,38 | 10,48 | 100,6 |
| 17,3 | 17,85 | 17,75 | 16,97 | 17,52 | 101,1 |
| 22,5 | 22,64 | 23,02 | 22,46 | 22,71 | 100,9 |
| 33,3 | 33,42 | 33,40 | 33,93 | 33,58 | 100,7 |

■ **Comparabilidade**

As concentrações de anti-golimumabe livre de 72 amostras clínicas foram quantificadas de modo independente com o **AFIAS Free Anti-Golimumab** e com o **Comparador A**, conforme indicado nos procedimentos de teste. Os resultados dos testes foram comparados e sua comparabilidade investigada por regressão linear e pelo coeficiente de correlação (R). A equação de regressão e coeficiente de correlação estão apresentados a seguir.



GARANTIA

Esta instrução de uso deve ser lida atentamente antes da utilização do produto e as instruções nela contidas devem ser rigorosamente cumpridas. A confiabilidade dos resultados do teste não poderá ser garantida em caso de desvio às instruções.

DESCARTE

Seguir as disposições da resolução sobre o regulamento técnico para gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, bem como outras práticas de biossegurança equivalentes.

REFERÊNCIAS

1. Sohini Mazumdar and David Greenwald. Golimumab. *MAbs*. 2009 Sep-Oct; 1(5): 422–431.
2. Iris Detrez, Ganel Schops, Jolien Lefrère et al. Golimumab Dried Blood Spot Analysis (GOUDA): a Prospective Trial Showing Excellent Correlation with Venepuncture Samples and More Detailed Pharmacokinetic Information. *AAPS J* 2018 Dec 18;21(1):10.
3. Niels Vande Castele and Reena Khanna. Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Pharm Res*. 2017 Aug;34(8):1556-1563.
4. William J Sandborn, Brian G Feagan, Colleen Marano et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5.
5. Jocelyn H Leu, Omoniyi J Adedokun, Cynthia Gargano, Elizabeth C Hsia, Zhenhua Xu and Gopi Shankar. Immunogenicity of golimumab and its clinical relevance in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Mar 1;58(3):441-446.
6. Eva L Kneepkens, Chamaida Plasencia, Charlotte Lm Krieckaert. Golimumab trough levels, antidrug antibodies and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2217-9.
7. Der-Yuan Chen, Yi-Ming Chen, Wei-Ting Hung, Hsin-Hua Chen et al. Immunogenicity, drug trough levels and therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis after 24-week golimumab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2261-4.
8. 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













Instruções de Uso

Para uso em diagnóstico *in vitro*

spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2018;38:975–83.

9. Krieckaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeber 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.
10. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, MagdelaineBeuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.

Observação: Favor consultar a tabela abaixo para identificar os diversos símbolos:

| | |
|---|--|
|  | Quantidade suficiente para <n> ensaios |
|  | Consultar as instruções para utilização |
|  | Validade |
|  | Código do lote |
|  | Número de catálogo |
|  | Cuidado |
|  | Fabricante |
|  | Representante autorizado na Comunidade Europeia |
|  | Produto para a saúde para diagnóstico <i>in vitro</i> |
|  | Limite de temperatura |
|  | Não reutilizar |
|  | Esse produto cumpre com os requerimentos da Diretiva 98/79/EC acerca dos dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i> . |

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

Fabricante: Boditech Med Incorporated
Regularizado por: BioSys Ltda
Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ
CEP: 24020-112
CNPJ: 02.220.795/0001-79
Anvisa 10350840496
SAC: +55 21 3907-2534 / 0800 015 1414
sac@biosys.com.br www.biosys.com.br