



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 7 0 6 8

BUENOS AIRES 30 JUN 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-4166/15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOARS S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado RIDASCREEN IFX Monitoring / inmunoensayo enzimático para determinación cuantitativa de Infliximab (IFX, Remicade®, anti TNF α) en suero y plasma humano.

Que a fs. 153 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Handwritten signature/initials



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 7068

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado RIDASCREEN IFX Monitoring / inmunoensayo enzimático para determinación cuantitativa de Infliximab (IFX, Remicade®, anti TNF α) en suero y plasma humano que será elaborado por R-BIOPHARM AG, An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Alemania e importado por BIOARS S.A. a expendirse en kits que contienen reactivos suficientes para realizar 96 determinaciones: 1) Placa de pocillos, 96 determinaciones, 2) 6 estándares, 1 a 6: 0/5/10/20/60/120 ng/ml, 1300 μ l, 3) Control positivo bajo, 1300 μ l, 4) Control positivo, 1300 μ l, 5) Buffer de dilución de muestra, 100 ml, 6) Conjugado, 12 ml, 7) Sustrato, 12 ml, 8) Buffer de lavado, 50 ml, 9) Reactivo de parada, 6 ml, 10) Cubierta de placas, 2 ;cuya composición se detalla a fojas 124 con un período de vida útil de 6 (SEIS) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 40 a 48 y 105 a 152, desglosándose las fojas 42 a 44 y 105 a 120 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 7 0 6 8

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

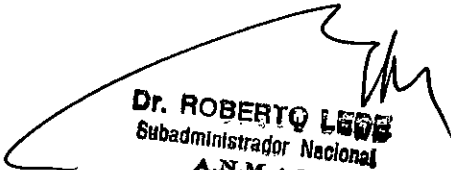
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-4166/15-0.

DISPOSICIÓN N°:

av.

7 0 6 8


Dr. ROBERTO LEOS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

7068

30 JUN 2016



RIDASCREEN® IFX Monitoring

N.º art.: G09041

E



R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17, D-64297 Darmstadt (Alemania)
Tel.: +49 (0) 61 51 81 02-0 / Fax: +49 (0) 61 51 81 02-20



[Handwritten Signature]
DIANA S.M.
3100 CLAUDIA ETCHEVE.
DIFUSION TECNICO

A

7033



1. Uso previsto

Para diagnósticos *in vitro* exclusivamente. RIDASCREEN® IFX Monitoring es un inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de infliximab (IFX, Remicade®, anti-TNFα) en suero y plasma humano.

2. Resumen y descripción del ensayo

Monitorización terapéutica de fármacos

Infliximab (IFX) es un anticuerpo quimérico dirigido a la citocina pro-inflamatoria TNFα. La introducción de infliximab ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide (AR) y la espondiloartritis. Se ha demostrado que infliximab puede inducir una remisión profunda y mejorar la calidad de vida del paciente [1]. Algunos pacientes no responden al tratamiento con IFX en la fase de inducción (no respondedores primarios), mientras que otros pierden respuesta con el tiempo (no respondedores secundarios). [2]

Un medicamento únicamente puede ejercer su efecto farmacológico cuando se alcanzan concentraciones adecuadas en la circulación. La concentración en suero de infliximab justo antes de la siguiente infusión, definida como la concentración mínima, se ha usado para la monitorización terapéutica de fármacos (MTF). Datos recientes relativos a la MTF han demostrado que se asocia una buena respuesta clínica a concentraciones mínimas adecuadas en pacientes de EII [3] y AR [4, 5]. La MTF puede, por lo tanto, ser altamente instrumental para la optimización del tratamiento y para superar la pérdida de respuesta secundaria.

RIDASCREEN® IFX Monitoring utiliza un anticuerpo monoclonal altamente específico (MA-IFX6B7), que se aisló y caracterizó en la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica). Detecta únicamente infliximab (Remicade®). Otros medicamentos anti-TNF como Adalimumab® o Golimumab® no interfieren en la medición. [6]

Los biosimilares de Remicade® (Remsima™, Inflectra®) están igualmente bien cuantificados en RIDASCREEN® IFX Monitoring.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se describe a continuación el valor diagnóstico de la MTF en pacientes con EII tanto en la fase de inducción del tratamiento como en la de mantenimiento del mismo.

Fase de inducción del tratamiento: Se ha demostrado que la concentración mínima de IFX durante el tratamiento post-inducción (semana 14) se asocia a una respuesta clínica sostenida. [7, 8, 9] La medición de la concentración mínima de infliximab durante, o poco después, de la fase de inducción del tratamiento puede contribuir a identificar pacientes con una dosis inadecuada y a optimizar la dosis individual.

RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

[Handwritten signature]
BIOARS S.A.
BIOQUÍMICA HEVEA
DIRECCIÓN TÉCNICA

[Handwritten marks]

7038



Fase de mantenimiento del tratamiento: Se ha demostrado que los pacientes cuya concentración mínima se midió y adaptó durante la fase de mantenimiento del tratamiento tienen más probabilidades de permanecer en remisión que los pacientes sin concentración mínima medida y adaptada. ^[10] Para la comprobación periódica de la concentración mínima durante la fase de mantenimiento del tratamiento es útil, por lo tanto, diseñar un plan de tratamiento con IFX y, de ser necesario, realizar ajustes.

Además, se demostró que, en el caso de pacientes que habían dejado de responder a IFX, resulta más útil ajustar el tratamiento de forma individual basándose en mediciones de IFX en suero, que una estrategia empírica que recurra a otras opciones de tratamiento. ^[11]

Debido al régimen posológico, las concentraciones mínimas durante la semanas 2 y la semana 6 de inducción son mayores; por consiguiente, las muestras de suero deben diluirse más, comparado con la fase de mantenimiento, en la cual lo normal son concentraciones mínimas que oscilan entre 0,5 y 12 µg/ml.

Inmunogenicidad

A menudo se produce una pérdida secundaria de respuesta debido al desarrollo de anticuerpos, dado el carácter inmunogénico del fármaco. Si las concentraciones mínimas son indetectables, puede resultar útil medir a continuación los anticuerpos antifármaco para determinar la estrategia óptima de tratamiento.

Para este análisis puede utilizarse la prueba RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies (G09042).

3. Principio de ensayo

En RIDASCREEN® IFX Monitoring se usan anticuerpos específicos con un método tipo sándwich. Moléculas TNF α se aplican a la superficie de los pocillos de la placa de pocillos. Se pipetea en los pocillos de la placa de pocillos una suspensión de la muestra del paciente objeto del ensayo, y se incuba. Durante este paso de incubación, el IFX se une específicamente al FNT-alfa en la placa. Tras el paso de lavado, se realiza una segunda fase de incubación junto con un anticuerpo monoclonal contra IFX (MA-IFX6B7, aislado y caracterizado en la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica) que se conjuga con peroxidasa de rábano picante. En presencia de IFX, se forma un complejo sándwich compuesto de TNF α inmovilizada, IFX y anticuerpos conjugados. Los anticuerpos marcados con enzima no unidos se eliminan durante una siguiente fase de lavado. Tras añadir el sustrato, la enzima unida cambia el color de la solución (incolora hasta ese momento) en los pocillos de la placa de pocillos, tornándose azul si el ensayo es positivo. Al añadir el reactivo de parada, el color cambia de azul a amarillo. La absorbancia es proporcional a la concentración de IFX presente en la muestra.

RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

[Handwritten signature]
BIOAPS S.A.
BIOQUÍMICO HEVF
DIRECTOR TÉCNICO

7068



4. Reactivos suministrados

Un kit es suficiente para 96 determinaciones.

Plate	96 determinaciones	Placa de pocillos, 12 tiras de pocillos (divisibles) en el portatiras; recubiertos con TNF α humano.
Standard 1-6	1300 μ l	6 estándares; concentraciones de los estándares 1 a 6: 0 / 5 / 10 / 20 / 60 / 120 ng/ml; contiene 0,09 % NaN ₃ ; listo para su uso.
Low Control +	1300 μ l	Control positivo bajo; contiene 30 ng/ml IFX y 0,09 % NaN ₃ ; listo para su uso.
Control +	1300 μ l	Control positivo; contiene 70 ng/ml IFX y 0,09 % NaN ₃ ; listo para su uso.
Diluent	100 ml	Tampón de dilución de muestra; contiene 0,09 % NaN ₃ ; listo para su uso; de color naranja.
Conjugate	12 ml	Conjugado; conjugado de peroxidasa, anticuerpo monoclonal (MA-IFXB7); listo para su uso; de color rojo.
Substrate	12 ml	Sustrato; peróxido de hidrógeno / tetrametilbenzidina (TMB); listo para usar.
Wash 20x	50 ml	Tampón de lavado (concentración 20x); solución salina tamponada con fosfato; contiene agentes detergentes y antimicrobianos.
Stop	6 ml	Reactivo de parada; 0,5 M H ₂ SO ₄ ; listo para su uso.
2 cubiertas de placa		

E

RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

DIANA D.A.
BIOO CLAUDIA F. CHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

+

5. Instrucciones de almacenamiento

Todos los reactivos deben almacenarse a 2 – 8 °C y pueden utilizarse hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. El tampón de lavado diluido puede usarse durante un mes si se almacenó a 2 - 8 °C. Debe evitarse la contaminación microbiana. Una vez alcanzada la fecha de caducidad, no es posible garantizar la calidad. Debe abrirse la bolsa de aluminio que contiene las tiras de pocillos sin que se rompa el precinto de seguridad. Cualquier tira de pocillos que no vaya a utilizarse deberá retornarse inmediatamente a la bolsa de aluminio y almacenarse a 2 - 8 °C. El sustrato incoloro debe protegerse también de la luz directa para evitar que se descomponga o se vuelva azul debido a la oxidación automática. No utilizar el sustrato si ha virado a color azul.

6. Reactivos adicionales y accesorios necesarios

6.1. Reactivos

- Agua destilada o desionizada

6.2. Accesorios

- Micropipetas de precisión y micropipetas de laboratorio estándar
- Probeta graduada (1000 ml)
- Tubos de vidrio o plástico limpios para la dilución de las muestras
- Cronómetro
- Equipo de limpieza de microplacas o pipeta multicanal (300 µl)
- Lector de microplacas (450 nm)
- Papel de filtro (toallas desechables)
- Recipiente para residuos de laboratorio con solución de hipoclorito 0,5 %
- Incubadora a 37 °C

7 0 6 8



7. Precauciones para usuarios

Para diagnósticos *in vitro* exclusivamente.

Este ensayo debe realizarlo exclusivamente personal de laboratorio cualificado. Deberán seguirse de forma estricta las directrices para el trabajo en laboratorios médicos y las instrucciones para la realización del ensayo.

Se sometieron los sueros de control del kit (Standard 1-6, control positivo bajo, control positivo) a una prueba de anticuerpos de VIH y hepatitis C, así como antígenos de superficie de la hepatitis B, con resultado negativo. No obstante, deberán tratarse como potencialmente infecciosos y manipularse conforme a las regulaciones de seguridad nacionales, al igual que las muestras del paciente y todos los materiales que hayan estado en contacto con ellas.

No pipetear las muestras ni los reactivos con la boca y evitar el contacto con lesiones de la piel y mucosas. Al manipular las muestras, lleve guantes desechables y, una vez finalizado el ensayo, lávese las manos. No fumar, comer o beber en las zonas en las que se estén utilizando las muestras o los reactivos de los ensayos.

El reactivo de parada contiene 0,5 M de ácido sulfúrico. Evite el contacto con piel y ropa. Si se contamina la piel con el reactivo, aclárela con agua.

Los reactivos contienen NaN_3 como conservante. Esta sustancia no debe entrar en contacto con la piel ni con la membrana mucosa.

El sustrato contiene peróxido de hidrógeno.

8. Obtención y almacenamiento de muestras

En este ensayo pueden usarse muestras de plasma EDTA, muestras de plasma citratado y muestras de suero. Tras la recogida, debería separarse el suero del coágulo lo antes posible, para evitar hemólisis.

Las muestras pueden almacenarse a 2 - 8 °C durante 3-4 días, o a - 20 °C durante un año como mínimo. Deberá evitarse congelarlas y descongelarlas repetidamente.

Las muestras deben diluirse con diluyente de muestras (ver punto 9.3.1).

Las muestras diluidas pueden almacenarse durante al menos 8 horas a TA.

E

Claudia Echeves

BIOAN S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO

f



9. Procedimiento de ensayo

9.1. Información general

Todos los reactivos y la placa de pocillos **Plate** deben adquirir temperatura ambiente (20 – 25 °C) antes de la utilización. No sacar las tiras de pocillos de la bolsa de aluminio hasta que hayan alcanzado temperatura ambiente. Mezclar a fondo los reactivos inmediatamente antes de usarlos. Tras su uso, las tiras de pocillos (en bolsas selladas) y los reactivos deben almacenarse a 2 - 8 °C. Una vez usadas, las tiras de pocillos no podrán usarse de nuevo. No utilizar los reactivos y las tiras de pocillos si el envase está dañado o los viales tienen pérdidas. Para evitar la contaminación cruzada, las muestras no deben entrar en contacto directo con los componentes del kit. No realizar el ensayo en condiciones de luz solar directa. Recomendamos cubrir la placa de pocillos o colocar encima una película plástica para evitar pérdidas por evaporación. Debe evitarse la luz solar directa.

9.2. Preparación del tampón de lavado

Mezclar 1 parte de tampón de lavado concentrado **Wash|20** con 19 partes de agua destilada (1:20). Vierta 50 ml de concentrado en una probeta de 1000 ml y rellene el resto con agua destilada. La solución reconstituida puede almacenarse durante al menos 1 mes a 2 - 8 °C. A temperaturas superiores, la solución de lavado concentrada puede parecer turbia sin que ello afecte a sus resultados. Con la dilución, la solución se tornará transparente.

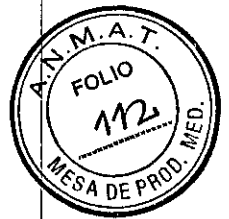
9.3. Preparación de las muestras

9.3.1. Dilución de las muestras

Las muestras diluidas pueden almacenarse al menos 8 horas a temperatura ambiente.

BIOARKS S.A.
RIOG CLAUDIA ETCHEVES
INSPECTOR TÉCNICO

7068



9.3.1.1. Dilución de muestra

a) Medición de la concentración mínima durante la fase de mantenimiento del tratamiento

Para medir la concentración mínima durante la fase de mantenimiento del tratamiento (a partir de la semana 14), las muestras se diluyen 1:100.

10 µl de la muestra se diluye en 990 µl del tampón de dilución de muestra **Diluent** (1:100).

100 µl de esta muestra diluida final se usa a continuación en el ensayo.
Si la muestra se diluye 1:100, pueden determinarse concentraciones de IFX entre 0,5 y 12 µg/ml.

Las muestras diluidas pueden almacenarse durante al menos 8 horas a TA.

b) Medición de la concentración mínima durante la fase de inducción del tratamiento

Para medir la concentración mínima durante la fase de inducción del tratamiento o para medir las concentraciones medias (en la semana 2 y la semana 6), se diluyen las muestras 1:400:

10 µl de la muestra se diluye en 390 µl del tampón de dilución de muestra **Diluent** (1:40). Acto seguido, 100 µl de esta solución se diluyen en 900 µl de **Diluent** (1:10). 100 µl de esta muestra diluida final se usa a continuación en el ensayo.

Si la muestra se diluye 1:400, pueden determinarse concentraciones de IFX entre 2,0 y 48 µg/ml.

Las muestras diluidas pueden almacenarse durante al menos 8 horas a TA.

9.4. Primera incubación

Tras colocar un número suficiente de pocillos en el soporte, añadir 100 µl de estándares 1- 6 **Standard | 1** a **Standard | 6** (se recomienda hacerlo por duplicado), de control positivo **Control | +** y de control positivo bajo **Low control | +** en los pocillos correspondientes (se recomienda hacerlo por duplicado).

Consultar a R-Biopharm AG para instrucciones relativas a la realización del ensayo con sistemas ELISA de pipeteo automático.

A continuación, incubar la placa a 37 °C durante 1 hora.

9.5. Primer lavado

Es fundamental realizar un lavado exhaustivo si quieren obtenerse resultados correctos y, en consecuencia, deben respetarse rigurosamente los pasos de lavado especificados en las instrucciones. Vaciar las sustancias incubadas en los pocillos en un recipiente de residuos que contenga solución de hipoclorito para su desinfección. Golpear la placa (volteada) enérgicamente sobre papel absorbente para garantizar la total eliminación de líquido en los pocillos.

A continuación, lavar la placa cinco veces con 300 μ l de tampón de lavado diluido cada vez (véase 9.2). Golpear la placa (volteada) enérgicamente sobre papel absorbente para garantizar la total eliminación de líquido en los pocillos.

Al usar un equipo de limpieza de microplacas, asegúrese de que la máquina esté ajustada correctamente al tipo de placa de pocillos que se use. Además, una suspensión de heces que presente alguna partícula antes del primer lavado debería eliminarse manualmente mediante centrifugación para evitar que se bloqueen las boquillas de lavado.

Verificar asimismo que se ha aspirado completamente el líquido en cada fase de lavado. Tras el último lavado, golpear la placa (volteada) enérgicamente sobre papel absorbente para garantizar la total eliminación de líquido en los pocillos.

9.6. Segunda incubación

Añada 100 μ l de conjugado Conjugate en cada pocillo. A continuación, incubar la placa a 37 °C durante 30 minutos.

9.7. Segundo lavado

Vaciar las sustancias incubadas en los pocillos en un recipiente de residuos que contenga solución de hipoclorito para su desinfección. Golpear la placa (volteada) enérgicamente sobre papel absorbente para garantizar la total eliminación de líquido en los pocillos. A continuación, lavar la placa cinco veces con 300 μ l de tampón de lavado diluido cada vez. Golpear la placa (volteada) enérgicamente sobre papel absorbente para garantizar la total eliminación de líquido en los pocillos.

Claudia Etcheves

7068



9.8. Tercera incubación

Añada 100 µl de sustrato **Substrate** en cada pocillo. A continuación, incubar la placa a 37 °C, a oscuras, durante 10 minutos. Después, frene la reacción añadiendo 50 µl de reactivo de parada **Stop** en cada pocillo.

Tras mezclar con cuidado (golpeando ligeramente en el lateral de la placa), mida la absorbancia a 450 nm en un lector de placas.

10. Control de calidad, información sobre caducidad de reactivos

Con fines de control de calidad, deberán usarse cada estándar 1 a estándar 6 **Standard |1** – **Standard |6**, control positivo **Control |+** y control positivo bajo **Low control|+** cada vez que se realice el ensayo para garantizar la estabilidad del reactivo y que el procedimiento sea el correcto.

Deberán cumplirse las siguientes especificaciones durante cada ensayo para que este sea válido:

Valor de DO para estándar 1 **Standard|1** < 0,080

Valor de DO para estándar 6 **Standard|6** > 1,400

Si se usa el factor de dilución de 1:100 (fase de mantenimiento del tratamiento):

Seleccione RIDA®SOFT Win.net método IFX100.met.

Concentración para el control positivo bajo **Low Control |+**:

3 µg/ml, rango 2 - 4 µg/ml

Concentración para el control positivo **Control |+**:

7 µg/ml, rango 5 - 10 µg/ml

Ejemplo: el resultado de una muestra diluida 1:100, obtenida mediante la interpolación desde la curva de calibración, es de 60 ng/ml. La correspondiente concentración de IFX en la muestra sin diluir es entonces de 6 µg/ml.

Si se usa el factor de dilución de 1:400 (fase de inducción del tratamiento):

Seleccione RIDA®SOFT Win.net método IFX400.met.

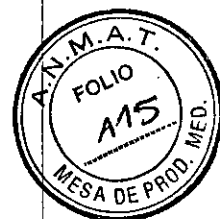
Concentración para el control positivo bajo **Low Control |+**:

12 µg/ml, rango 8 - 16 µg/ml

RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA FETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

7 0 6 8



Concentración para el control positivo **Control +** :
28 µg/ml, rango 20 - 40 µg/ml

Ejemplo: el resultado de una muestra diluida 1:400, obtenida mediante la interpolación desde la curva de calibración, es de 60 ng/ml. La correspondiente concentración de IFX en la muestra sin diluir es entonces de 24 µg/ml.

Se debe tener en cuenta el factor de dilución al calcular la concentración de IFX en las muestras, multiplicando para ello la concentración medida por el factor de dilución.

Para calcular la concentración de IFX en los controles deberá utilizarse el mismo factor de multiplicidad que para las muestras. La concentración se expresa entonces en µg/ml.

Ejemplo de cálculo para un factor de dilución 1:100:

$$60 \text{ ng/ml} \times 100 \text{ (factor de dilución)} = 6 \text{ µg/ml}$$

Si se utiliza el software RIDA®SOFT Win.net, el factor de dilución se aplica automáticamente cuando se usa el método adecuado:

Para una dilución 1:100 seleccione: RIDA®SOFT Win.net, método IFX100.met.

Para una dilución 1:400 seleccione: RIDA®SOFT Win.net, método IFX400.met.

Si no se cumple alguna de las especificaciones, deberá repetirse el ensayo.

Si los valores difieren de los requeridos, si el sustrato está turbio o se ha puesto azul antes de añadirlo a los pocillos, puede que los reactivos hayan caducado. Si no se cumplen los valores especificados, deben comprobarse los siguientes puntos antes de repetir el ensayo:

- Fecha de caducidad de los reactivos utilizados
- Funcionamiento de los equipos utilizados (p. ej., calibración)
- Procedimiento de ensayo correcto
- Control visual de los componentes del kit para detectar contaminación o pérdidas; no utilizar soluciones de sustrato que hayan virado a color azul.

Si los requisitos siguen sin cumplirse después de repetir el ensayo, póngase en contacto con el fabricante o el distribuidor local de R-Biopharm.



11. Evaluación e interpretación

Para el análisis de los resultados se requiere RIDA®SOFT Win.net. RIDA®SOFT Win.net (o una actualización del mismo) está disponible para quien lo solicite a R-Biopharm AG o a su distribuidor local de R-Biopharm.

Como alternativa a RIDA®SOFT Win.net, puede usarse otro software que aplique el modelo de registro logístico de 4 parámetros.

El ensayo se evalúa mediante una curva estándar que debe incluirse en cada pasada.

La hoja de datos suministrada contiene un ejemplo de curva estándar.

Para determinar las concentraciones IFX debe tenerse en cuenta el factor de dilución.

Al determinar las concentraciones de IFX, debe tenerse en cuenta el factor de dilución elegido según la fase terapéutica de interés. Cuando se utiliza el software RIDA®SOFT Win.net, el factor de dilución se aplica automáticamente al usar el método adecuado (ver puntos 10 y 11). Las concentraciones se muestran en µg/ml.

12. Datos del rendimiento

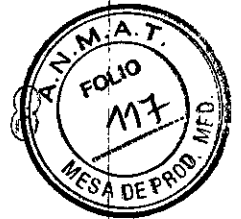
12.1. Precisión

12.1.1. Variación dentro del ensayo

La reproducibilidad intraensayo se determinó en una sola pasada midiendo 21 réplicas de 4 referencias. Los valores DO de estas medidas se utilizaron para determinar las concentraciones de calprotectina. Se calculó el valor medio (MV), la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de cada muestra. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Referencia	1	2	3	4
Media (µg/ml)	0,61	1,12	3,2	7,67
DM	0,038	0,051	0,148	0,509
% VC	6,4	4,5	4,6	6,6

706



12.1.2. Variación entre ensayos

Tres técnicos determinaron la reproducibilidad interensayo por duplicado realizando 5 pasadas sobre 4 referencias. Los valores DO de estas medidas se utilizaron para determinar las concentraciones de calprotectina. Se calculó el valor medio (MV), la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) de cada muestra. Los resultados se muestran en la table siguiente.

Referencia	1	2	3	4
Media (µg/ml)	0,77	1,58	4,17	9,82
DM	0,040	0,082	0,150	0,911
% VC	5,2	5,2	3,6	9,3

12.2. Especificidad clínica

La especificidad se determinó realizando pruebas con 72 muestras de donantes de personas no tratadas de origen belga. Ninguna de las muestras mostró una concentración detectable de IFX, con un resultado de especificidad del 100 %.

12.3. Sensibilidad analítica

Para la determinación de la sensibilidad analítica se prepararon diluciones en serie de estándar 2 (5 ng/ml) y se sometieron a prueba junto con dos muestras de control. El límite de detección se determinó en < 1 ng/ml.

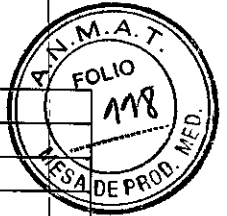
12.4. Recuperación

Se adulteraron 17 muestras IFX-negativas con IFX y se sometieron a prueba junto con dos muestras de control. Basándose en los valores de DO de esta medición, la concentración de IFX se determinó usando la curva estándar y la recuperación calculada. La recuperación media es de 103 %.

Muestra	Se esperaba (µg/ml)	Se observó (µg/ml)	Recuperación %
1	0,25	0,285	114
2	0,5	0,5	100
3	1	0,95	95
4	2	1,95	97
5	3	3,18	106
6	3,5	3,53	100
7	4	3,88	97
8	4,5	4,74	105
9	5	5,34	106
10	5,5	6,07	110
11	6	6,57	109
12	7	7,73	110

RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

BIOARS S.A.
RIND CLAUDIA ETCHEVES



13	8	8,42	105
14	9	8,86	98
15	10	10,29	102
16	11	11,26	102
17	12	11,68	97
Media			103

12.5. Correlación con el ensayo de referencia

Dos grupos de muestras clínicas con un número de 102 y 30 muestras respectivamente se analizaron usando RIDASCREEN® IFX Monitoring ELISA y se compararon los resultados con los de los ensayos de referencia (ensayo de cerveza de elaboración casera de la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica). Se determinaron unos coeficientes de correlación de 0,95 a 0,97 para los dos ensayos.

13. Detección de problemas

En caso de señal de fondo alta (estándar de D.O. $1 > 0,08$), el lavado resultó insuficiente. Repita la prueba con un lavado más enérgico (mayor número de ciclos, tiempo de remojo).

14. Bibliografía

1. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol 2009;2:101-9.
 2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. Am J Gastroenterol 2011;106:685-98.
 3. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. Frontline Gastroenterol 2013;41-3.
 4. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2011;13:R105.
 5. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R178.
- RIDASCREEN® IFX Monitoring 2016-02-16

[Handwritten Signature]
 BIOCARB S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO



6. Van Stappen T, Brouwers E, Tops S, et al. Generation of a highly specific monoclonal antibody standard for harmonization of TNF-coated infliximab assays. 2014, Ther Drug Monit 2015 doi: 10.1097/FTD.000000000000162.
7. Gils et al. The biosimilars of infliximab are equally well quantified in a clinically validated infliximab assay. Posterabstract. Ecco 2015: P040.
8. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut 2014.
9. Vande Casteele N, Ballet V, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S, Gils A. Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical outcome of infliximab and adalimumab treatment. Gut. England2012:321; author reply 2.
10. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. United States2006:1248-54.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut 2013.
12. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. United States: 2003 Massachusetts Medical Society; 2003:601-8.

7068



INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

1. Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
2. La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S. A. pone a disposición del Cliente.

Establecimiento Elaborador: R-Biopharm AG; An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Alemania.
Establecimiento Importador BIOARS S.A. – Santo Domingo 2578/80 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N° Certificado:

E

Claudia Etchevés
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

A

7068

TRIPLICADO



PROYECTO DE ROTULOS EXTERNOS

Nombre del producto:

RIDASCREEN IFX Monitoring

Caja del kit

Gefahrenhinweise/Hazard statements:

H315: Verursacht Hautreizungen

H315: Causes skin reaction

H319: Verursacht schwere Augenreizungen

H319: Causes serious eye irritation

RIDASCREEN® IFX Monitoring

Art. No. G09041

The RIDASCREEN® IFX Monitoring is an enzyme immunoassay for the quantitative determination of infliximab (IFX, Remicade®, anti-TNF α) in human serum and plasma

IVD	For in vitro diagnostic use
!	Consult instructions for use!
LOT	Lot-No.: XXXXX
E	Expiry: IIII-MM
T	Store at: 2 to 8 °C
REF	Art.No.: G09041
V	Tests: 96
M	Date of manufacture: IIII-MM

Content:

6 x Standard	1.3 ml
1 x Microwell plate	96 wells
1 x Sample dilution buffer	100 ml
1 x Wash buffer 20x	50 ml
1 x Positive control	1.3 ml
1 x Low positive control	1.3 ml
1 x Conjugate	12 ml
1 x Substrate	12 ml
1 x Stop reagent	6 ml
2 x Plate cover	



Warning



R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17
64297 Darmstadt, Germany
Phone: +49 (0) 61 51 - 81 02-0
www.r-biopharm.com



Establecimiento Elaborador: R-Biopharm AG; An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Alemania.
 Establecimiento Importador BIOARS S.A. - Santo Domingo 2578/80 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N° Certificado:


















RIDASCREEN IFX Monitoring. Producto R-Biopharm AG

Claudia E. Etchevés
 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO


A

PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS ⁷⁸⁶⁸

Nombre del producto:
RIDASCREEN IFX Monitoring

Placa de pocillos	Estándar 1
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Plate</div> <div>96 wells</div> </div> <p>Microwell plate</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041501 - 01</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2-8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <small>R. Biopharm AG, 64297 Darmstadt, Germany</small>  </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>1</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 0 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041501 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>2</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 5 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041502 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>3</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 10 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041503 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>4</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 20 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041504 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>5</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 60 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041505 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Standard</div> <div>6</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>conc. 120 ng/ml</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041506 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Low Control</div> <div>+</div> <div>1.3 ml</div> </div> <p>Low positive control</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">   <small>G09041502 - 01</small> <small>R-Biopharm AG, Darmstadt</small> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <small>XXXXX</small> <small>IIII-MM</small> <small>2 to 8 °C</small> <small>for in vitro diagnostic use</small> </div> </div> </div>

RIDASCREEN IFX Monitoring. Producto R-Biopharm AG


 BIOARS, S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO

7068



<p align="center">Control positivo</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Control + 1.3 ml</p> <p align="center">Positive control</p> <p>CE</p> <p>G09041C01 - 01</p> <p>R-Biopharm AG, Darmstadt</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p>	<p align="center">Tampón de dilución de muestra</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Diluent 100 ml</p> <p align="center">Sample dilution buffer</p> <p>CE</p> <p>G09041P01 - 01</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p> <p>R-Biopharm AG, 64297 Darmstadt, Germany</p>
<p align="center">Conjugado</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Conjugate 12 ml</p> <p align="center">Conjugate</p> <p>CE</p> <p>G09041K01 - 01</p> <p>R-Biopharm AG, Darmstadt</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p>	<p align="center">Sustrato</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Substrate 12 ml</p> <p align="center">Substrate</p> <p>CE</p> <p>G09041V01 - 01</p> <p>R-Biopharm AG, Darmstadt</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p>
<p align="center">Tampón de lavado (concentración 20x)</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Wash 20x 50 ml</p> <p align="center">Wash buffer 20x</p> <p>CE</p> <p>G09041P00 - 01</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p> <p>R-Biopharm AG, 64297 Darmstadt, Germany</p>	<p align="center">Reactivo de parada</p> <p>RIDASCREEN® IFX Monitoring</p> <p align="center">Stop 6 ml</p> <p align="center">Stop reagent</p> <p>CE</p> <p>G09041V00 - 01</p> <p>R-Biopharm AG, Darmstadt</p> <p>XXXXX IIII-MM 2 to 8 °C for in vitro diagnostic use</p>

Establecimiento Elaborador: R-Biopharm AG; An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Alemania.
 Establecimiento Importador BIOARS S.A. - Santo Domingo 2578/80 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N° Certificado:

RIDASCREEN IFX Monitoring. Producto R-Biopharm AG

Claudia Etchevés
 BIOARS S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-4166/15-0

Se autoriza a la firma BIOARS S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado RIDASCREEN IFX Monitoring / inmunoensayo enzimático para determinación cuantitativa de Infliximab (IFX, Remicade®, anti TNFα) en suero y plasma humano, en kits que contienen reactivos suficientes para realizar 96 determinaciones: 1) Placa de pocillos, 96 determinaciones, 2) 6 estándares, 1 a 6: 0/5/10/20/60/120 ng/ml, 1300 µl, 3) Control positivo bajo, 1300 µl, 4) Control positivo, 1300 µl, 5) Buffer de dilución de muestra, 100 ml , 6) Conjugado, 12 ml, 7) Sustrato, 12 ml, 8) Buffer de lavado, 50 ml, 9) Reactivo de parada, 6 ml , 10) Cubierta de placas, 2. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: R-BIOPHARM AG, An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Alemania. Periodo de vida útil: 6 (SEIS) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008448**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Buenos Aires, **30 JUN 2016**

Firma y sello