

# Emicizumab Controls Level 1 and Level 2



ASSAYED EMICIZUMAB CONTROLS

**VERSION FRANCAISE**  
**UTILISATION PRÉVUE**

**Les contrôles Emicizumab de Niveau 1 et de Niveau 2** sont des contrôles analysés destinés au contrôle qualité d'un dosage modifié de l'activité du FVIII en un temps pour déterminer la concentration active d'emicizumab à partir d'une mesure du temps de coagulation réalisée sur un analyseur de coagulation automatique.

### RÉSUMÉ

Emicizumab (1), un médicament pour le traitement prophylactique des patients souffrant d'hémophilie A, est un anticorps bispécifique qui se lie au facteur IX (FIXa) et au facteur X (FX) activés pour rétablir la fonction du FVIII manquant qui est nécessaire à une hémostase efficace. **Les contrôles Emicizumab** peuvent être utilisés avec un dosage modifié de l'activité du FVIII en un temps sur un analyseur de coagulation automatique pour le contrôle qualité de la courbe d'étalonnage afin de déterminer la concentration active d'emicizumab dans le plasma citraté.

#### PRINCIPE DE LA PROCÉDURE

**Les contrôles Emicizumab de Niveau 1 et de Niveau 2** peuvent être utilisés dans tous les tests de la même manière que n'importe quel échantillon de plasma citraté. **Les contrôles Emicizumab** peuvent être utilisés de la suivi des variables de tests dans les systèmes de CQ en laboratoire (par ex., instrumentation, réactifs et technique) pour le dosage de l'activité du FVIII en un temps afin de déterminer la concentration active d'emicizumab.

**RÉACTIFS**  
**Référence de catalogue : 152-401-CE**  
**Contenu : 5 flacons de 1,0 ml de Niveau 1 et 5 flacons de 1,0 ml de Niveau 2**  
**Ingrédients : Les contrôles Emicizumab de Niveau 1 et de Niveau 2** sont préparés à partir de plasma humain citraté immuno-déplété en FVIII enrichi avec 25 µg/ml et 75 µg/ml d'emicizumab, respectivement. Les contrôles plasma contiennent un tampon et des stabilisants et sont lyophilisés. **Les contrôles Emicizumab** ne contiennent pas de conservateurs.

**Préparation à l'utilisation : Les contrôles Emicizumab** doivent être reconstitués avec 1 ml d'eau déionisée ou distillée. Agiter doucement ; ne pas secouer. Laisser le contrôle reposer 15 minutes à température ambiante pour assurer la dissolution complète avant l'utilisation.

**Conservation et stabilité : Les contrôles Emicizumab** non-ouverts sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette en cas de conservation entre 2 et 8 °C. Le produit de contrôle reconstitué est stable (par ex., variation inférieure à 10 % des valeurs de base) pendant 8 heures en cas de conservation avec bouchon entre 2 et 8 °C, ou pendant 8 heures à température ambiante (23-25 °C).

#### AVERTISSEMENT

Les précautions d'usage doivent systématiquement être appliquées, notamment le port d'un équipement de protection individuelle lors de la manipulation de matériau d'origine humaine présentant un danger biologique, comme le plasma citraté.

**Le matériau du contrôle Emicizumab** est préparé à partir de plasma recueilli auprès de donateurs qui ont été dépistés pour la MCJ, le plasma a été testé à la source et s'est révélé négatif pour la HBsAG, la syphilis et les anticorps du VIH et du VHC, et non-réactif à l'ARN du VIH-1 et du VHC selon des tests agréés par la FDA. Tout matériau présentant un danger biologique, y compris les **contrôles Emicizumab**, doit être éliminé de manière conforme aux réglementations locales, fédérales et de l'État actuellement en vigueur.

#### TRAÇABILITÉ

**Les valeurs des contrôles Emicizumab de Niveau 1 et de Niveau 2** sont affectées à l'aide d'un **étalon Emicizumab** lui-même affecté selon un lot d'étalon maître r<sup>2</sup> Diagnostics.

#### PROCÉDURE

Les tests sont réalisés sur un analyseur de coagulation par détection mécanique ou optique de caillots. Les procédures détaillées du système concerné (par ex., réactifs, volume, dilutions, délais d'incubation) sont consultables sur les fiches d'application spécifiques à l'instrument.

Les contrôles doivent être exécutés conformément à la réglementation locale, fédérale et de l'État et aux exigences d'accréditation applicables. Si l'un des contrôles se situe en dehors des plages de référence établies par le laboratoire, alors le dosage doit être considéré comme invalide, aucun résultat de patient ne doit être rapporté, et le dosage et les contrôles doivent être étudiés pour identifier et corriger la source du/des problème(s).

#### VALEURS ESCOMPTÉES

L'emicizumab est ajouté dans du plasma déficient en FVIII à une dose de 25 µg/ml (Niveau 1) et 75 µg/ml (Niveau 2) et la concentration active réelle d'emicizumab est affectée au moyen de l'**étalon Emicizumab**. La concentration exacte d'emicizumab dans chaque flacon de contrôle est indiquée sur la notice fournie dans chaque kit. Les plages de contrôle pour chaque niveau sont établies sur plusieurs jours, exécutions et étalonnages et exprimées sous la forme d'une moyenne +/-2,5 écarts-types.

Les laboratoires doivent établir les valeurs moyennes et les plages de contrôle escomptées selon le système particulier instrument-réactif de leur laboratoire pour chaque nouveau lot de contrôle, lors d'une opération d'entretien de l'instrument ou en cas de changement dans la procédure d'essai.

#### LIMITES

Les plages indiquées avec les **contrôles Emicizumab** sont uniquement fournies à titre de référence, les laboratoires doivent déterminer les plages correspondantes en fonction de leur propre système de test et limites de tolérance.

#### RÉFÉRENCES

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

**DEUTSCHE VERSION**  
**VERWENDUNGSZWECK**

**Emicizumab-Kontrollen der Level 1 und 2** sind untersuchte Kontrollen zur Qualitätskontrolle von modifizierten einstufigen FVIII-Aktivitätsassays zur Bestimmung der Konzentration von aktivem Emicizumab aus einer Gerinnungszeitmessung, die auf einem automatischen Gerinnungsmessgerät durchgeführt wird.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Emicizumab (1) ist ein Medikament zur prophylaktischen Behandlung von Patienten mit Hämophilie A; es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper, der Faktor IX (FIXa) und Faktor X (FX) überbrückt, um in FVIII fehlende Funktionen, die für eine effektive Hämostase benötigt werden, wiederherzustellen. **Emicizumab-Kontrollen** können mit einem modifizierten einstufigen FVIII-Aktivitätsassay auf einem automatischen Gerinnungsmessgerät zur Qualitätskontrolle von Kalibrationskurven verwendet werden, um die Konzentration von aktivem Emicizumab in Citratplasma zu bestimmen.

#### TESTPRINZIP

**Emicizumab-Kontrollen der Level 1 und 2** können bei allen Tests auf die gleiche Weise wie bei Citratplasmaproben verwendet werden. **Emicizumab-Kontrollen** können zur Überwachung von Testvariablen bei QK-Laborsystemen (z. B. bei Instrumenten, Reagenzien und Techniken) für den einstufigen FVIII-Aktivitätsassay zur Bestimmung der Konzentration von aktivem Emicizumab verwendet werden.

#### REAGENZIEN

**Artikelnr.: 152-401-CE**  
**Inhalt: 5 x 1,0-ml-Fläschchen Level 1 & 5 x 1,0-ml-Fläschchen Level 2**

**Inhaltsstoffe: Emicizumab-Kontrollen der Level 1 und 2** werden aus immundepletiertem humanen FVIII-Citratplasma vorbereitet, das mit 25 µg/ml bzw. 75 µg/ml Emicizumab gespickt wird. Die Kalibratorplasmen enthalten Puffer und Stabilisatoren und sind lyophilisiert. **Emicizumab-Kontrollen** enthalten keine Konservierungsstoffe.

**Vorbereitung für die Verwendung: Emicizumab-Kontrollen** sollten mit 1 ml deionisiertem oder destilliertem Wasser rekonstituiert werden. Vorsichtig schwenken; nicht schütten. Die Kontrollen 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen, um ein vollständiges Auflösen vor der Verwendung sicherzustellen.

**Lagerung und Haltbarkeit:** Ungeöffnete **Emicizumab-Kontrollen** sind bei 2–8 °C stabil bis zum auf dem Etikett gedruckten Verfallsdatum. Rekonstituiertes Kontrollmaterial ist bis zu 8 Stunden stabil (z. B. bei Veränderungen der Basiswerte von weniger als 10 %), wenn es bei 2–8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (23–25 °C) verschlossen gelagert wird.

#### WARNHINWEIS

Standardmäßige Vorsichtsmaßnahmen sollten jederzeit ergriffen werden, einschließlich persönliche Schutzausrüstung, wenn mit potenziell biogefährlichen Materialien aus menschlicher Quelle, wie Citratplasma, umgegangen wird.

**Emicizumab-Kontrollen**-Material wird mit Plasma von Spendern vorbereitet, die auf CJK untersucht wurden. Sie wurden vor mit FDA-zugelassenen Tests auf HBsAG, Syphilis und Antikörper gegen HIV und HCV getestet und für negativ und nicht reaktiv auf HIV-1 RNA und HCV RNA befunden. Alle biogefährlichen Materialien, einschließlich den **Emicizumab-Kontrollen** sollten gemäß den örtlich und national geltenden Bestimmungen entsorgt werden.

#### RÜCKVERFOLGBARKEIT

**Die Werte der Emicizumab-Kontrollen der Level 1 und 2** werden mithilfe des **Emicizumab-Kalibrators** zugewiesen, der mithilfe einer r<sup>2</sup> Diagnostics Master-Kalibrierungscharge zugewiesen wurde.

#### VERFAHREN

Tests werden mithilfe mechanischer oder optischer Gerinnserkennung auf Gerinnungsmessgeräten durchgeführt. Einzelne Systemdetails zum Verfahren (z. B. Reagenzien, Volumen, Lösungen, Inkubationszeiten) liegen in den gerätespezifischen Anwendungsblättern vor.

Kontrollen sollten gemäß entsprechenden örtlichen und nationalen Bestimmungen und Zulassungsvoraussetzungen durchgeführt werden. Wenn sich Kontrollen außerhalb der vom Labor eingeführten Referenzbereiche befinden, sollte der Assay als ungültig angesehen, die Patientenergebnisse nicht angegeben und der Assay und die Kontrollen untersucht werden, um den Ursprung des Problems/der Probleme bestimmen und korrigieren zu können.

#### ERWARTETE WERTE

FVIII-defizientes Plasma wird mit 25 µg/ml (Level 1) und 75 µg/ml (Level 2) Emicizumab versetzt und die tatsächliche Konzentration von aktivem Emicizumab wird mithilfe des **Emicizumab-Kalibrators** zugewiesen. Die genaue Emicizumab-Konzentration in jedem Kontrollfläschchen ist in der Broschüre zu jedem Set angegeben. Kontrollbereiche für jeden Level werden über mehrere Tage, Durchläufe und Kalibrierungen als mittlere Standardabweichung +/-2,5 festgelegt.

Labore sollten nach der Wartung Mittelwerte und erwartete Kontrollbereiche für ihr jeweiliges Instrumenten-/Reagenzsystem für jede neue Kontrollcharge festlegen oder das Testverfahren ändern.

#### BEGRENZUNGEN

Die mit den **Emicizumab-Kontrollen** zur Verfügung gestellten Bereiche gelten lediglich als Richtlinien und die Labore sollten die Bereiche auf Grundlage ihrer eigenen Testsysteme und Toleranzgrenzen bestimmen.

#### LITERATUR

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

**ENGLISH VERSION**  
**INTENDED USE**

**Emicizumab Controls Level 1 and Level 2** are assayed controls intended for quality control of a modified one-stage FVIII activity assay for determination of active emicizumab concentration from a clot time measurement performed on an automated coagulation analyzer.

#### SUMMARY

Emicizumab (1), a drug for the prophylactic treatment of patients with hemophilia A, is a bispecific antibody that bridges activated factor IX (FIXa) and factor X (FX) to restore the function of missing FVIII that is needed for effective hemostasis. **Emicizumab Controls** may be used with a modified one-stage FVIII activity assay on an automated coagulation analyzer for the quality control of the calibration curve for determination of active emicizumab concentration in citrated plasma.

#### PRINCIPLE OF THE PROCEDURE

**Emicizumab Controls Level 1 and Level 2** can be used in all testing in the same manner as any citrated plasma sample. **Emicizumab Controls** can be used to monitor testing variables in laboratory QC systems (e.g. instrumentation, reagents and technique) for the one-stage FVIII activity assay for determination of active emicizumab concentration.

#### REAGENTS

**Catalog No: 152-401-CE**  
**Contents: 5 x 1.0 mL vials Level 1 & 5 x 1.0 mL vials Level 2**

**Ingredients: Emicizumab Controls Level 1 and Level 2** are prepared from FVIII immunodepleted citrated human plasma spiked with 25µg/mL and 75µg/mL emicizumab respectively. The plasma controls contain buffer and stabilizers and are lyophilized. **Emicizumab Controls** do not contain any preservatives.

**Preparation for Use: Emicizumab Controls** should be reconstituted with 1mL of deionized or distilled water. Swirl gently; do not shake. Allow the control to stand for 15 minutes at room temperature to ensure complete dissolution before use.

**Storage and Stability:** Unopened **Emicizumab Controls** are stable until the expiration date shown on the label when stored at 2-8°C. Reconstituted control material is stable (e.g., less than a 10% shift in the baseline values) for 8 hours when stored capped at 2-8°C or 8 hours at room temperature (23-25°C).

#### WARNING

Standard precautions should always be taken, including wearing personal protective equipment with handling potentially biohazardous human sourced material such as citrated plasma.

**Emicizumab Control** material is prepared with plasma collected from donors screened for CJD and which was tested at source and found negative for HBsAG, syphilis and antibodies to HIV and HCV and nonreactive for HIV-1 RNA and HCV RNA by FDA approved tests. All biohazardous material including **Emicizumab Controls** should be disposed of according to current local, state and federal regulations.

#### TRACEABILITY

**Emicizumab Controls Level 1 and Level 2** values are assigned using **Emicizumab Calibrator** that has been assigned using an r<sup>2</sup> Diagnostics master calibrator lot.

#### PROCEDURE

Testing is performed on a coagulation analyzer using mechanical or optical based clot detection. Individual system procedural details (e.g. reagents, volume, dilutions, incubation times) may be found in the instrument specific application sheets.

Controls should be run according to applicable local, state and federal regulation and accreditation requirements. If any of the controls are outside the reference ranges established by the laboratory, then the assay should be considered invalid, no patient results should be reported, and the assay and controls investigated to determine and correct the source of the problem(s).

#### EXPECTED VALUES

Emicizumab is spiked into FVIII deficient plasma at 25µg/mL (Level 1) and 75µg/mL (Level 2) and the actual active emicizumab concentration is assigned using **Emicizumab Calibrator**. The exact concentration of emicizumab in each control vial is indicated on the flier provided in each kit. Control ranges for each level are established over multiple days, runs and calibrations and expressed as mean +/-2.5SD.

Laboratories should establish the mean values and expected control ranges for their particular laboratory’s instrument-reagent system for each new lot of control, upon instrument service, or a change in test procedure.

#### LIMITATIONS

Ranges provided with **Emicizumab Controls** are intended only as guidelines and laboratories should determine the ranges based on their own test system and tolerance limits.

#### REFERENCES

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

## VERSIONE ITALIANA

### USO PREVISTO

**Emicizumab Control Level 1 e Level 2** sono controlli analizzati previsti per il controllo della qualità di un dosaggio di attività FVIII monofase modificato per la determinazione della concentrazione di emicizumab attivo dalla misurazione del tempo di coagulazione eseguita su un analizzatore di coagulazione automatico.

### RIEPILOGO

Emicizumab (1), farmaco per il trattamento profilattico di pazienti affetti da emofilia A, è un anticorpo bisppecifico che collega il factor IX (FIXa) attivato e il factor X (FX) al fine di ripristinare la funzione del FVIII mancante, necessario per un'emostasi efficace. Gli **Emicizumab Control** possono essere usati con un dosaggio di attività FVIII monofase modificato su un analizzatore di coagulazione automatico per il controllo della qualità della curva di calibrazione per determinare la concentrazione di emicizumab attivo nel plasma citrato.

### PRINCIPIO DELLA PROCEDURA

Gli **Emicizumab Control Level 1 e Level 2** possono essere usati in tutti i test proprio come qualsiasi campione di plasma citrato. Gli **Emicizumab Control** possono essere usati per monitorare le variabili di test nei sistemi QC del laboratorio (ad es. strumentazione, reagenti e tecnica) per il dosaggio di attività FVIII monofase per la determinazione della concentrazione di emicizumab attivo.

### REAGENTI

**N. di catalogo: 152-401-CE**  
**Contenuto: 5 fiale da 1,0 ml per Level 1 e 5 fiale da 1,0 ml per Level 2**

**Ingredienti:** Gli **Emicizumab Control Level 1 e Level 2** vengono preparati con plasma umano citrato sottoposto a immunodeplezione di FVIII, a cui vengono inseriti rispettivamente 25 µg/ml e 75 µg/ml di emicizumab. I controlli di plasma contengono tamponi e stabilizzanti e sono liofilizzati. Gli **Emicizumab Control** non contengono conservanti.

**Preparazione per l’uso:** Gli **Emicizumab Control** devono essere ricostituiti con 1 ml di acqua deionizzata o distillata. Roteare delicatamente senza agitare. Lasciare riposare il controllo per 15 minuti a temperatura ambiente per garantire la completa dissoluzione prima dell’uso.

**Conservazione e stabilità:** Gli **Emicizumab Control** non aperti sono stabili fino alla data di scadenza riportata sull’etichetta se conservati a 2-8 °C. Il materiale di controllo ricostituito è stabile (ad es. meno del 10% di scostamento nei valori al basale) per 8 ore se conservato tappato a 2-8 °C o per 8 ore a temperatura ambiente (23-25 °C).

### AVVERTENZE

Quando si maneggiano materiali di origine umana a potenziale rischio biologico, come il plasma citrato, prendere sempre le precauzioni standard, fra cui indossare dispositivi di protezione personale.

Il materiale di **Emicizumab Control** viene preparato con il plasma raccolto da donatori sottoposti a screening per CJD e che è stato testato alla fonte e rilevato negativo per HBsAG, sifilide e anticorpi anti-HIV e anti-HCV e non reattivo per RNA HIV-1 e RNA HCV tramite test approvati dall’FDA. Tutto il materiale a rischio biologico, compresi gli **Emicizumab Control**, deve essere smaltito conformemente alle norme locali, statali e federali in vigore.

### TRACCIABILITÀ

I valori degli **Emicizumab Control Level 1 e Level 2** vengono assegnati usando l’**Emicizumab Calibrator** che è stato assegnato usando un lotto di calibratore master r<sup>2</sup> Diagnostics.

### PROCEDURA

Il test viene eseguito su un analizzatore di coagulazione usando un rilevamento di coagulazione a base ottica o meccanica. I dettagli procedurali del sistema (ad es. reagenti, volume, diluizioni, tempi di incubazione) sono reperibili nelle schede applicative specifiche dello strumento.

I controlli devono essere eseguiti conformemente alle norme locali, statali e federali applicabili e ai requisiti di certificazione. Se uno dei controlli non rientra negli intervalli di riferimento stabiliti dal laboratorio, il dosaggio deve essere considerato non valido, non occorre riportare alcun risultato paziente e il dosaggio e i controlli devono essere sottoposti a indagine per determinare e correggere la causa del problema.

### VALORI PREVISTI

Emicizumab viene inserito nel plasma con carenza di FVIII a 25 µg/ml (Level 1) e 75 µg/ml (Level 2) e viene assegnata la concentrazione effettiva di emicizumab attivo tramite **Emicizumab Calibrator**. La concentrazione esatta di emicizumab in ciascuna fiala di controllo viene indicata sull’opuscolo presente in ciascun kit. Gli intervalli di controllo per ciascun livello vengono stabiliti in più giorni, esecuzioni e calibrazioni e vengono espressi come +/-2,5 DS media.

I laboratori devono stabilire i valori medi e gli intervalli di controllo previsti per il sistema di strumenti-reagenti specifico del laboratorio per ciascun nuovo lotto di controllo, al momento dell’assistenza sullo strumento o di una modifica alla procedura di test.

### LIMITAZIONI

Gli intervalli forniti con gli **Emicizumab Control** sono previsti solo come linee guida e i laboratori devono determinare gli intervalli in base al loro sistema di test e ai loro limiti di tolleranza.

### BIBLIOGRAFIA

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

## VERSION ESPAÑOLA

### USO PREVISTO

Los **controles de emicizumab de nivel 1 y nivel 2** son controles ensayados para el control de calidad de un ensayo de actividad de FVIII de una etapa modificado, a fin de determinar la concentración activa de emicizumab a partir de una medición del tiempo de coagulación realizada en un analizador de coagulación automatizado.

### RESUMEN

El emicizumab (1), un fármaco para el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A, es un anticuerpo biespecifico que crea un puente entre el factor IX activado (FIXa) y el factor X (FX) para restablecer la función de FVIII ausente, necesaria para una hemostasia eficaz. Los **controles de emicizumab** se pueden usar con un ensayo de actividad de FVIII de una etapa modificado, en un analizador de coagulación automatizado, para el control de calidad de la curva de calibración necesaria para determinar la concentración activa de emicizumab en plasma citratado.

### PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

Los **controles de emicizumab de nivel 1 y nivel 2** se pueden usar en todas las pruebas de la misma forma que cualquier muestra de plasma citratado. Los **controles de emicizumab** se pueden utilizar para controlar variables de prueba en los sistemas de CC de laboratorio (por ejemplo, instrumentación, reactivos y técnica) en el ensayo de actividad de FVIII de una etapa, a fin de determinar la concentración activa de emicizumab.

### REACTIVOS

**N.º de catálogo: 152-401-CE**  
**Contenido: 5 viales de 1,0 ml de nivel 1 y 5 viales de 1,0 ml de nivel 2**

**Ingredientes:** los **controles de emicizumab de nivel 1 y nivel 2** se preparan a partir de plasma humano citratado inmunodepletado con FVIII, al que se agregan 25 µg/ml y 75 µg/ml de emicizumab respectivamente. Los controles de plasma contienen tampón y estabilizadores, y están liofilizados. Los **controles de emicizumab** no contienen conservantes.

**Preparación para el uso:** los **controles de emicizumab** deben reconstituirse con 1 ml de agua desionizada o destilada. Remuévalos con cuidado; no los agite. Deje reposar el control durante 15 minutos a temperatura ambiente para garantizar una disolución completa antes del uso.

**Almacenamiento y estabilidad:** los **controles de emicizumab**, si no están abiertos, son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta cuando se almacena a 2-8 °C. El material de control reconstituido es estable (por ejemplo, menos de un 10 % de cambio con respecto a los valores iniciales) durante 8 horas cuando se almacena con un límite de 2-8 °C u 8 horas a temperatura ambiente (23-25 °C).

### ADVERTENCIA

Se deben tomar las precauciones estándar, incluido el uso de equipo de protección personal, al manipular

material de origen humano potencialmente biopeligroso, como el plasma citratado.

El material de los **controles de emicizumab** se prepara con plasma obtenido de donantes sometidos a prueba para la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (CJD), el cual ha sido probado en origen con resultado negativo para HBsAG, sífilis y anticuerpos del VIH y el VHC, y no reactivo para el ARN del VIH-1 y el VHC mediante pruebas aprobadas por la FDA. Todo el material biopeligroso, incluidos los **controles de emicizumab**, debe desecharse de acuerdo con las normativas locales, estatales y federales vigentes.

### TRAZABILIDAD

Los valores de los **controles de emicizumab de nivel 1 y nivel 2** se asignan utilizando el **calibrador de emicizumab**, que se asigna utilizando un lote de calibrador maestro de r<sup>2</sup> Diagnostics.

### PROCEDIMIENTO

La prueba se realiza en un analizador de coagulación mediante la detección mecánica u óptica de coágulos. Los detalles del procedimiento del sistema individual (por ejemplo, reactivos, volumen, diluciones o tiempos de incubación) se pueden encontrar en las hojas de aplicación específicas del instrumento.

Los controles se deben llevar a cabo de acuerdo con los requisitos de acreditación y la normativa local, estatal y federal. Si alguno de los controles está fuera de los intervalos de referencia establecidos por el laboratorio, el ensayo debe considerarse no válido, no se deben notificar los resultados a los pacientes, y el ensayo y los controles deben investigarse para determinar y corregir el origen del problema.

### VALORES ESPERADOS

El emicizumab se agrega a plasma deficiente en FVIII a razón de 25 µg/ml (nivel 1) y 75 µg/ml (nivel 2); la concentración activa de emicizumab real se asigna usando el **calibrador de emicizumab**. La concentración exacta de emicizumab en los viales de control se indica en el prospecto incluido en cada kit. Los intervalos de control para cada nivel se establecen durante varios días, procesamientos y calibraciones, y se expresan como el valor medio +/-2,5 SD.

Los laboratorios deben establecer los valores medios y los intervalos de control esperados para el sistema reactivo-instrumento concreto de su laboratorio con cada nuevo lote de control, tras el mantenimiento del instrumento o si cambia el procedimiento de prueba.

### LIMITACIONES

Los intervalos proporcionados con los **controles de emicizumab** son solo una directriz; los laboratorios deben determinar los intervalos de acuerdo con su propio sistema de análisis y los límites de tolerancia.

### REFERENCIAS

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

## VERSÃO PORTUGUÊS

### UTILIZAÇÃO PREVISTA

Os **Controles Emicizumab Nível 1 e Nível 2** são controles de ensaio que se destinam a ser utilizados no controlo de qualidade de um ensaio modificado da atividade do fator FVIII de uma única fase para determinação da concentração de emicizumab ativo a partir de uma medição do tempo de coagulação realizada num analisador automático de coagulação.

### RESUMO

O emicizumab (1), um fármaco utilizado no tratamento profilático de doentes com hemofilia A, é um anticorpo biespecifico que estabelece a ligação entre o fator IX (FIXa) e o fator X (FX) para restaurar a função do FVIII em falta, necessário para uma hemóstase eficaz. Os **Controles Emicizumab** podem ser utilizados com um ensaio modificado da atividade do fator FVIII de uma única fase num analisador automático de coagulação para o controlo de qualidade da curva de calibração, para determinação da concentração de emicizumab ativo em plasma com citrato.

### PRINCÍPIO DO PROCEDIMENTO

Os **Controles Emicizumab Nível 1 e Nível 2** podem ser utilizados em todos os testes à semelhança de qualquer amostra de plasma com citrato. Os **Contros Emicizumab** podem ser utilizados para monitorizar as variáveis de teste em sistemas de CQ laboratoriais (por ex., instrumentos, reagentes e técnica) para o ensaio da atividade do fator FVIII de uma única fase para a determinação da concentração de emicizumab ativo.

### REAGENTES

**Referência: 152-401-CE**  
**Conteúdo: 5 frascos x 1,0 ml de Nível 1 e 5 frascos x 1,0 ml de Nível 2**

**Ingredientes:** Os **Controles Emicizumab Nível 1 e Nível 2** são preparados a partir de plasma humano com citrato com imunodepleção de FVIII enriquecido com 25 µg/ml e 75 µg/ml de emicizumab, respetivamente. Os controles de plasma contêm tampão e estabilizadores e são liofilizados. Os **Controles Emicizumab** não contêm conservantes.

**Preparação para utilização:** Os **Controles Emicizumab** devem ser reconstituídos com 1 ml de água desionizada ou destilada. Misture cuidadosamente; não agite. Deixe o controlo repousar à temperatura ambiente durante 15 minutos para garantir a total dissolução antes de utilizar.

**Armazenamento e estabilidade:** Os **Contros Emicizumab** fechados são estáveis até ao prazo de validade apresentado na etiqueta quando armazenados a uma temperatura de 2-8 °C. O material de controlo reconstituído é estável (por ex., alteração inferior a 10% nos valores da linha de base) durante 8 horas quando armazenado tapado a 2-8 °C ou durante 8 horas à temperatura ambiente (23-25 °C).

### AVISO

Devem ser sempre implementadas as precauções universais, incluindo a utilização de equipamento de

proteção individual, aquando do manuseamento de material de origem humana que apresente potencial de risco biológico, como por exemplo, plasma com citrato. O material do **Controlo Emicizumab** é preparado com plasma colhido de dadores submetidos a um rastreio para DCJ e testado na origem, tendo sido obtidos resultados negativos para HBsAG, sífilis e anticorpos contra o VIH e VHC e não reativos para ARN do VIH-1 e ARN do VHC em testes aprovados pela FDA. Todos os materiais de risco biológico, incluindo os **Contros Emicizumab**, devem ser eliminados em conformidade com as diretrizes locais e nacionais atuais.**RASTREABILIDADE**

Os valores dos **Contros Emicizumab Nível 1 e Nível 2** são atribuídos utilizando o **Calibrador Emicizumab** atribuído utilizando um lote de calibrador principal da r<sup>2</sup> Diagnostics.

### PROCEDIMENTO

Os testes são realizados num analisador de coagulação utilizando uma deteção de coagulação mecânica ou ótica. Poderá encontrar informações mais detalhadas sobre os procedimentos de cada sistema (por ex., reagentes, volume, diluições, tempos de incubação) nas fichas de aplicação específicas do instrumento.

Os controles devem ser executados de acordo com os regulamentos e os requisitos de acreditação locais e nacionais aplicáveis. Se qualquer um dos controles estiver fora dos intervalos de referência estabelecidos pelo laboratório, o ensaio deve ser considerado inválido, não devem ser reportados resultados de doentes e o ensaio e os controles devem ser investigados para determinar e corrigir a origem do(s) problema(s).

### VALORES ESPERADOS

O emicizumab é adicionado a plasma com deficiência em FVIII a 25 µg/ml (Nível 1) e 75 µg/ml (Nível 2) e a concentração real de emicizumab ativo é atribuída utilizando o **Calibrador Emicizumab**. A concentração exata de emicizumab em cada frasco de controlo é indicada no folheto fornecido em cada embalagem. Os intervalos de controlo para cada nível são estabelecidos ao longo de vários dias, de vários processamentos e de várias calibrações e são expressos como uma média de +/-2,5 DP.

Após uma reparação do instrumento ou uma alteração no procedimento de teste, os laboratórios devem estabelecer os valores médios e os intervalos de controlo previstos para o seu sistema de reagente e instrumento laboratorial para cada novo lote de controlo.

### LIMITAÇÕES

Os intervalos fornecidos com os **Contros Emicizumab** destinam-se a ser utilizados apenas como orientações, sendo que os laboratórios devem determinar os intervalos com base no seu próprio sistema de teste e nos limites de tolerância.

### REFERÊNCIAS

- Kitazawa T, et al, (2012). “A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model”. Nature Medicine 18: 1570-1574.

■ **r<sup>2</sup> Diagnostics, Inc.**

1801 Commerce Drive, South Bend, Indiana  
Tel.: (574) 288-4377 Fax: (574) 288-2272  
www.r2diagnostics.com

ECR REP

**Enzyme Research Laboratories, Ltd.**  
Glamorgan House, Charter Court, Enterprise Park  
Swansea, SA7 9DD UK  
+44 (0)1792 686070 [info@enzmeresearch.co.uk](mailto:info@enzmeresearch.co.uk)

**Not for Sale in the US**

**LL-4533-CE Rev. B**

Last Revision: 11/06/2017