

Emicizumab Controls Level 1 and Level 2



ASSAYED EMICIZUMAB CONTROLS

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 (I), 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

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. Allow to hydrate for 20 minutes at room temperature without disturbing and then swirl gently before using.

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 24 hours when stored capped at 2-8°C or 8 hours at room temperature (20-25°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 r² 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.

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 (I), 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 pour le 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

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. Laisser hydrater pendant 20 minutes à température ambiante sans y toucher puis agiter doucement avant 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 24 heures en cas de conservation avec bouchon entre 2 et 8 °C, ou pendant 8 heures à température ambiante (20-25 °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 donneurs 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 r² Diagnostics.

PROCÉDURE

Les tests sont réalisés sur un analyseur de coagulation par détection mécanique ou optique de caillots. Les protocédures 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.

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 (I) 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

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 immundepletieretem 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 entionisiertem oder destilliertem Wasser rekonstituiert werden. Die Kontrollen 20 Minuten lang ohne Störungen bei Raumtemperatur hydrieren lassen und anschließend vor dem Gebrauch vorsichtig mischen.

Lagerung und Haltbarkeit: Ungeöffnete **Emicizumab-Kontrollen** sind bei 2–8 °C stabil bis zum auf dem Etikett gedruckten Verfallsdatum. Rekonstituiertes Kontrollmaterial ist bis zu 24 Stunden stabil (z. B. bei Veränderungen der Basiswerte von weniger als 10 %), wenn es bei 2–8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °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 r² Diagnostics Master-Kalibrationscharge 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.

r² Diagnostics, Inc.

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

ECTREF

MT Promedt Consulting GmbH.

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386
St. Ingbert, Germany

Not for Sale in the US

LL-4533-CE Rev. F

Last Revision: 08/11/2022

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.

VERSIONE ITALIANA

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 (I), farmaco per il trattamento profilattico di pazienti affetti da emofilia A, è un anticorpo bispecifico 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

Contenido: 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. Lasciare idratare per 20 minuti a temperatura ambiente senza disturbi, quindi roteare delicatamente 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 24 ore se conservato tappato a 2-8 °C o per 8 ore a temperatura ambiente (20-25 °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 Calibratore** che è stato assegnato usando un lotto di calibratore master r² 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 Calibratore**. 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

VERSIÓN ESPAÑOLA

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 (I), un fármaco para el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A, es un anticuerpo bispecifico 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

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. Deje hidratar durante 20 minutos a temperatura ambiente sin perturbar y luego agite suavemente antes de su 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 24 horas cuando se almacena con un límite de 2-8 °C u 8 horas a temperatura ambiente (20-25 °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 r² 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

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 (I), um fármaco utilizado no tratamento profilático de doentes com hemofilia A, é um anticorpo bispecifico 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 **Controles Emicizumab** podem ser utilizados para monitorizar as variáveis de teste em sistemas de CQ laboratoriais (por ex., instrumentos, reagentes e técnica) por o ensaio da atividade do fator FVIII de uma única fase para a determinação da concentração de emicizumab ativo.

REAGENTES

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 contém tampão e estabilizadores e são liofilizados. Os **Controles Emicizumab** não contém conservantes.

Preparação para utilização: Os **Controles Emicizumab** devem ser reconstituídos com 1 ml de água desionizada ou destilada. Deixe hidratar durante 20 minutos à temperatura ambiente sem perturbar e, em seguida, misture cuidadosamente antes de utilizar.

Armazenamento e estabilidade: Os **Controles 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 24 horas quando armazenado tapado a 2-8 °C ou durante 8 horas à temperatura ambiente (20-25 °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 **Controles Emicizumab**, devem ser eliminados em conformidade com as diretrizes locais e nacionais atuais.**RASTREABILIDADE**

Os valores dos **Controles Emicizumab Nível 1 e Nível 2** são atribuídos utilizando o **Calibrador Emicizumab** atribuído utilizando um lote de calibrador principal da r² 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

■ **r² Diagnostics, Inc.**

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

www.r2diagnostics.com

ECTREF

MT Promedt Consulting GmbH

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386
St. Ingbert, Germany

Not for Sale in the US

LL-4533-CE Rev. F

Last Revision: 08/11/2022

Emicizumab Controls Level 1 and Level 2



ASSAYED EMICIZUMAB CONTROLS

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 controle é indicada no folheto fornecido em cada embalagem. Os intervalos de controle 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 controle previstos para o seu sistema de reagente e instrumento laboratorial para cada novo lote de controle.

LIMITAÇÕES

Os intervalos fornecidos com os **Controles 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.

RUSSIAN НАЗНАЧЕНИЕ

Контрольные растворы эмицизумаба Уровня 1 и Уровня 2 — это контрольные образцы, предназначенные для контроля качества модифицированного одноэтапного анализа активности фактора свертывания крови VIII (FVIII) для определения активной концентрации эмицизумаба по оценке времени свертывания крови, выполняемой с помощью автоматического коагулометра.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Эмицизумаб (1), препарат для профилактического лечения пациентов с гемофилией А, представляет собой биспецифическое антитело, которое связывает активированный фактор IX (FIXa) и фактор X (FX) для восстановления функции отсутствующего FVIII, необходимого для эффективного гемостаза. **Контрольные растворы эмицизумаба** можно использовать в рамках модифицированного одноэтапного анализа активности FVIII на автоматическом коагулометре для контроля точности калибровочной кривой при определении активной концентрации эмицизумаба в цитратной плазме.

ПРИНЦИП ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Контрольные растворы эмицизумаба Уровня 1 и Уровня 2 можно использовать при проведении всех

исследований так же, как и любой другой образец цитратной плазмы. **Контрольные растворы эмицизумаба** можно использовать для контроля переменных параметров анализа в лабораторных системах контроля качества (например, контрольно-измерительных приборов, реактивов и методов) при выполнении одноэтапного анализа активности FVIII для определения активной концентрации эмицизумаба.

РЕАКТИВЫ

Содержимое: 5 × 1,0 мл флаконов для Уровня 1 и 5 × 1,0 мл флаконов для Уровня 2

Ингредиенты: контрольные растворы эмицизумаба Уровня 1 и Уровня 2 получают из иммуноисточенной по FVIII цитратной плазмы человека, обогащенной 25 и 75 мкг/мл эмицизумаба, соответственно. Контрольные образцы плазмы содержат буфер и стабилизаторы и поставляются в виде лиофилизата. **Контрольные растворы эмицизумаба** не содержат консервантов.

Подготовка к использованию: контрольные растворы эмицизумаба необходимо развести в 1 мл деионизированной или дистиллированной воды. Перед использованием выдержать в течение 20 минут при комнатной температуре, не размешивая, для гидратации, а затем аккуратно перемешать.

Хранение и стабильность: невскрытые **контрольные растворы эмицизумаба** стабильны до истечения срока годности, указанного на этикетке, при хранении при температуре 2–8 °С. Восстановленный контрольный материал стабилен (отклонение составляет менее 10 % от исходных значений) в течение 24 часов при хранении при температуре 2–8 °С или в течение 8 часов при комнатной температуре (20–25 °С) с надетым колпачком.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

При работе с потенциально биологически опасными материалами человеческого происхождения, такими как цитратная плазма, всегда следует принимать стандартные меры предосторожности, в том числе носить средства индивидуальной защиты. Материал для **контрольных растворов эмицизумаба** готовят из плазмы, взятой у доноров, проверенных на болезнь Крейтцфельда-Якоба. Эту плазму изначально исследовали и получили отрицательный результат на HBsAg, сифилис и антитела к ВИЧ и вирусу гепатита С. Также у нее негативная реакция на РНК ВИЧ-1 и РНК ВИЧ согласно одобренным Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) тестам. Все биологически опасные материалы, включая **контрольные растворы эмицизумаба**, следует утилизировать в соответствии с действующими местными, региональными и федеральными нормативами.

ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ

Фактическое содержание действующего вещества в партии **контрольных растворов эмицизумаба Уровня 1 и Уровня 2** определяют с помощью **калибратора для анализа на эмицизумаб**, параметры которого были заданы с применением эталонного калибратора компании r² Diagnostics.

ПРОЦЕДУРА

Тестирование проводят на коагулометре при помощи механического или оптического метода обнаружения свертывания. Методические указания в отношении конкретных систем (например, реактивы, объем, разведение, время инкубации) см. в инструкциях по применению соответствующих систем.

Обработку контрольных образцов следует проводить в соответствии с применимыми местными, региональными и федеральными нормативами и требованиями к аккредитации. Если какой-либо из контролей выходит за пределы диапазона нормальных значений, установленный лабораторией, анализ считают недействительным, результаты анализа проб пациентов не регистрируют, а методику анализа и контрольные препараты проверяют, чтобы найти и устранить источник проблемы (проблем).

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Эмицизумаб добавляют в дефицитную по FVIII плазму в дозе 25 мкг/мл (Уровень 1) и 75 мкг/мл (Уровень 2), после чего фактическую активную концентрацию эмицизумаба определяют с помощью **калибратора для анализа на эмицизумаб**. Точную концентрацию эмицизумаба в каждом флаконе контроля указывают в листке-вкладыше, который входит в состав каждого набора. Контрольные диапазоны для каждого уровня устанавливают за период в несколько дней на основании нескольких циклов анализа и калибровок, и выражают в виде среднего значения ±2,5 СО.

Лабораториям следует устанавливать средние значения и ожидаемые контрольные диапазоны для конкретного сочетания системы/реактивов для каждой новой партии контролей, после техобслуживания прибора и после любых изменений процедуры проведения анализа.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Диапазоны значений, указанные для **контрольных растворов эмицизумаба**, являются ориентировочными. Лабораториям следует уточнять диапазоны для конкретных тест-систем и допустимых пределов погрешностей.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.

Not for Sale in the US

LL-4533-CE Rev. F

Last Revision: 08/11/2022

r² Diagnostics, Inc.

1801 Commerce Drive, South Bend, Indiana

Tel.: (574) 288-4377 Fax: (574) 288-2272

www.r2diagnostics.com

EUCTR

MT Promedt Consulting GmbH.

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386

St. Ingbert, Germany