

BIOPHEN™ DiXal

REF 221030

R1 R2 3 flacons x 2,5 mL

R3 4 flacons x 20 mL

IVD

Français, révision : 12-2023

UTILISATION:

Méthode chromogène anti-Xa pour la détermination quantitative *in vitro* des inhibiteurs directs du Facteur Xa (DiXals), sur plasma humain citraté, en utilisant une méthode automatisée. Cette méthode vise à surveiller le statut anticoagulant, dans le cadre de situations cliniques spécifiques, pour les patients sous traitement anticoagulant oral (Apixaban, Rivaroxaban et Edoxaban).

Ce dispositif de diagnostic *in vitro* est destiné à une utilisation professionnelle en laboratoire.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION:**Technique¹⁻⁴ :**

Le coffret BIOPHEN™ DiXal est une méthode chromogène en deux temps spécifique des inhibiteurs directs du FXa et insensible aux héparines (HNF, HBPM).

Clinique¹⁻⁸ :

La mesure de la concentration en inhibiteur direct du Facteur Xa peut être nécessaire ou aider, dans certaines situations cliniques, à la gestion des patients sous traitement DiXal (ex. avant une chirurgie d'urgence, pour les patients présentant un facteur de risque associé à un accident hémorragique, pour les patients ayant des épisodes thrombotiques ou hémorragiques, ou pour une suspicion d'overdose).

PRINCIPE:

La méthode BIOPHEN™ DiXal est une méthode chromogène basée sur l'inhibition, par le DiXal à doser, d'une quantité constante et en excès de Facteur Xa (FXa). Le Facteur Xa résiduel hydrolyse le substrat chromogène spécifique du FXa, qui libère de la paranitroaniline (pNa). La quantité de pNa libérée (mesurée par l'absorbance à 405nm) est inversement proportionnelle à la concentration de DiXal contenu dans l'échantillon.

REACTIFS:

R1 FXa (h) : Facteur Xa humain purifié à environ 10 U/mL, lyophilisé. Contient de la BSA et des stabilisants.

R2 Substrat chromogène spécifique du Facteur Xa (CS-11(65)) à environ 2 mg/mL, lyophilisé. Contient des stabilisants.

R3 Tampon réactionnel Tris-NaCl-EDTA, à pH 7,85, sous forme liquide. Contient une substance neutralisant l'héparine. Contient des conservateurs et stabilisants.

Le produit est classé non dangereux et n'est pas soumis à un étiquetage selon le règlement CE n° 1272/2008 [CLP].

MISE EN GARDE ET AVERTISSEMENTS:

- Certains réactifs de ce coffret contiennent des produits d'origine humaine et animale. Lorsque du plasma humain a été utilisé dans la préparation de ces réactifs, la recherche de l'antigène HBs, des anticorps anti-VHC, anti-VIH 1 et anti-VIH 2 a été effectuée et trouvée négative. Cependant aucun test ne peut garantir de façon absolue l'absence de tout agent infectieux. Aussi, ces réactifs d'origine biologique doivent être manipulés avec les précautions d'usage s'agissant de produits potentiellement infectieux.
- Utiliser uniquement les réactifs d'un même lot de coffret.
- L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux réglementations locales en vigueur.
- Tout incident grave survenu en rapport avec le dispositif médical doit être signalé au fabricant et l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et / ou le patient est établi.
- Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances (SSP) est disponible sur la base de données Européenne sur les dispositifs médicaux (voir le site public Eudamed : <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> ou sur demande auprès d'HYPHEN BioMed).

PRÉPARATION DES REACTIFS:

Retirer délicatement le bouchon de lyophilisation, pour s'affranchir de toute perte de produit à l'ouverture du flacon.

R1 R2 Reconstituer chaque flacon avec exactement **2,5 mL d'eau distillée**.

Agiter vigoureusement jusqu'à dissolution complète, en évitant la formation de mousse et charger directement sur l'automate en suivant les instructions du Guide d'Application.

R3 Réactif prêt à l'emploi, homogénéiser en évitant la formation de mousse et charger directement sur l'automate en suivant les instructions du Guide d'Application.

STOCKAGE ET STABILITE:

Les réactifs non ouverts doivent être conservés à 2-8°C dans leur emballage d'origine. Ils sont alors utilisables jusqu'à la date de péremption imprimée sur le coffret.

R1 R2 R3 La stabilité du réactif après reconstitution/ouverture, sous réserve de toute contamination ou d'évaporation, conservé fermé est de :

- **14 jours** à 2-8°C.
- **Stabilité à bord de l'automate : se référer au Guide d'Application spécifique.**

Si le substrat devient jaune, cela indique une contamination. Le flacon doit être jeté et un nouveau utilisé.

REACTIFS ET MATERIELS REQUIS MAIS NON FOURNIS:

- Etalons et contrôles spécifiques :

Etalons	BIOPHEN™ Apixaban Calibrator / Calibrator Low	BIOPHEN™ Rivaroxaban Plasma Calibrator / Calibrator Low	BIOPHEN™ Edoxaban Calibrator / Calibrator Low
Références	226201 / 226101	222701 / 226001	226501 / 226401
Contrôles	BIOPHEN™ Apixaban Control / Control Low	BIOPHEN™ Rivaroxaban Control Plasma / Control Low	BIOPHEN™ Edoxaban Control / Control Low
Références	225301 / 225201	224501 / 225101	225501 / 225401

- Instrument automatique pour tests chromogène tel que : CS-series, STA-R® family, ACL-TOP® family, CN-series.
- Matériel de laboratoire.
- Si nécessaire, Tampon Tris-NaCl-EDTA (AR032A / AR032K).

Veillez noter que les applications sur d'autres analyseurs peuvent être validées par le fabricant de l'instrument conformément aux exigences du RÈGLEMENT (UE) 2017/746 sous sa responsabilité tant que la destination et les performances ne sont pas modifiées.

TRACABILITE:

Les certificats de traçabilité et les notices d'utilisation des étalons et contrôles ci-dessus sont disponibles sur le site internet de HYPHEN BioMed. Pour plus d'informations, se référer aux notices d'utilisation des étalons et contrôles ci-dessus.

PRELEVEMENTS ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS:

La collecte, la préparation et la conservation du Plasma Pauvre en Plaquettes (PPP) doit être réalisée selon les méthodes du laboratoire ou autres méthodes validées^{1,9-11}.

Le sang (9 volumes) doit être collecté sur l'anticoagulant citrate trisodique (1 volume) (0,109M, 3,2%) avec précautions, par ponction veineuse franche. CLSI H21-A5⁹ et études¹¹ :

- Le plasma ne doit pas rester à température ambiante plus de 4 heures.
- Si les tests ne sont pas terminés dans les 4 heures, le plasma doit être congelé à -20 °C ou en dessous.
- Les échantillons de plasma doivent être décongelés à 37°C, une seule fois.

PROCEDURE:

HYPHEN BioMed fournit des Guides d'Application pour des familles d'instrument de coagulation définies. Les Guides d'Application contiennent des informations sur la manipulation et les performances spécifiques à l'analyseur / test et complètent les informations de ces notices d'utilisation.

CONTRÔLE QUALITE:

L'utilisation de contrôles de qualité permet de valider la conformité de la méthode ainsi que l'homogénéité des dosages entre les différents essais pour un même lot de réactifs.

Inclure des contrôles qualité dans chaque série, selon les bonnes pratiques de laboratoire, afin de valider le test. Une nouvelle courbe de calibration doit être établie, de préférence, pour chaque série d'essai, et au moins pour chaque nouveau lot de réactif ou après chaque maintenance de l'automate, ou quand les valeurs des contrôles de qualité sont mesurées en dehors de la zone d'acceptation définie pour la méthode.

Chaque laboratoire doit établir les zones d'acceptation et vérifier les performances attendues dans son système analytique.

RESULTATS:

- La concentration de DiXal (ng/mL) dans l'échantillon à doser est déduite directement de la courbe de calibration, lorsque la dilution standard est utilisée.
- La variabilité inter-lots mesurée sur 3 lots est de : CV% = 1.6%.
- Les résultats doivent être interprétés selon l'état clinique et biologique du patient.

LIMITATIONS:

- Pour obtenir les performances optimales du test et répondre aux spécifications, suivre scrupuleusement les instructions techniques validées par HYPHEN BioMed.
- Tout réactif ne présentant pas d'aspect limpide ou présentant des signes de contamination doit être rejeté.
- Tout échantillon suspect ou présentant des signes d'activation doit être rejeté.
- Les échantillons fortement concentrés peuvent être pré-dilués dans un pool de plasmas normaux. Les concentrations mesurées doivent alors être multipliées par le facteur de dilution complémentaire.
- Les modifications définies par l'utilisateur ne sont pas prises en charge par HYPHEN BioMed car elles peuvent affecter les performances du système et les résultats des tests. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de valider les modifications apportées à ces instructions ou l'utilisation des réactifs sur d'autres analyseurs que ceux inclus dans les Guides d'Application HYPHEN BioMed ou ces instructions d'utilisation.
- En cas d'administration de l'andexanet alfa comme antidote, il est signalé que les tests d'activité anti-FXa disponibles sur le marché ne sont pas adaptés à la mesure de l'activité anti-FXa^{12,13}. Lors de ces tests, l'inhibiteur du FXa se dissocie de l'andexanet alfa. Des niveaux d'activité anti-FXa élevés sont ainsi détectés de façon erronée et, par conséquent, une sous-estimation substantielle de l'activité de réversion de l'andexanet alfa. Les données utilisant le test BIOPHEN™ DiXal n'ont pas été établies.

VALEURS ATTENDUES:

L'Apixaban, le Rivaroxaban et l'Edoxaban sont absents des plasmas normaux.

Pour chaque médicament anti-Xa, la zone normale, la zone thérapeutique et la zone de risque hémorragique doivent être définies selon les recommandations locales en vigueur.

PERFORMANCES:

Les études de performances ont été menées conformément aux recommandations du CLSI.

Les données de performance suivantes représentent des résultats typiques et ne doivent pas être considérées comme des spécifications pour BIOPHEN™ DiXal.

Les analyses mathématiques sont réalisées en utilisant un logiciel de statistique validé construit conformément aux recommandations CLSI.

Toutes les performances sont documentées dans les Guides d'Application des instruments respectifs.

Performances analytiques

Zone de mesure

La zone de mesure est définie par le système d'analyses utilisé et est documentée dans les Guides d'Application des instruments respectifs.

Précision

Des études de précision ont été évaluées à l'aide de contrôles du laboratoire et de plasmas groupés, surchargés. Le coefficient de variation (CV) pour tous les échantillons est inférieur à 8.0% pour la répétabilité, 10.0% pour la reproductibilité et 10.0% pour l'intra-laboratoire. La précision est documentée dans les Guides d'Application des instruments respectifs.

Substances interférentes

Les interférences sont définies par le système d'analyses utilisé et sont documentées dans les Guides d'Application des instruments respectifs.

Selon le principe de dosage, aucune interférence d'un facteur de coagulation, tel que Facteur II et X, n'est attendue. Le test est complètement insensible aux héparines (HNF et HBPM) jusqu'à 2 UI/mL.

Performances cliniques

Agrément

ACL-TOP® family			
Analyte	Régression linéaire	r	Méthode de référence / comparaison
Apixaban	y = 0.90x + 3.95	0.996	HemosIL® Liquid Anti-Xa
Rivaroxaban	y = 1.18x + 0.54	0.987	HemosIL® Liquid Anti-Xa

STA-R® family			
Analyte	Régression linéaire	r	Méthode de référence / comparaison
Edoxaban	y = 0.90x + 9.15	0.972	STA® - Liquid Anti-Xa

Sensibilité/Spécificité

ACL-TOP® family					
Analyte	Sensibilité	Spécificité	RV+	RV-	Aire sous la courbe ROC
Apixaban	1.000	0.966	23.6	0.0	1.000
Rivaroxaban	1.000	0.942	17.3	0.0	1.000

STA-R® family					
Analyte	Sensibilité	Spécificité	RV+	RV-	Aire sous la courbe ROC
Edoxaban	1.000	0.984	62.5	0.0	1.000

RV+ : Rapport de vraisemblance positif

RV- : Rapport de vraisemblance négatif

REFERENCES:

- Gosselin R. C. *et al.* An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol* (2019).
- Samuelson B. T. *et al.* Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* (2017).
- Douxifils J. *et al.* Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* (2018).
- Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* (2016).
- Witt D. M. *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood* (2018).
- Levy J. H. *et al.* When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* (2016).
- Douxifils J. *et al.* Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. (2013).
- Ruff CT. *et al.* Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. (2015).
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma -based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline" (2008).
- Douxifils J. *et al.* Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug. *BioMed Research International* (2015).
- Gosselin R.C. *et al.* International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018.
- Commercial anti-FXa activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa. *European Medicine Agency [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jun 17]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ondexxya-andexanet-alfacommercial-anti-fxa-activity-assays-are-unsuitable-measuring-anti-fxa>*
- Tomoda H. *et al.* Andexanet Alfa for Bleeding with Factor Xa Inhibitors. *NEngl J Med*. 2019.

Les notices (autres langues) sont disponibles sur www.hyphen-biomed.com.
Pour le support client ou Guides d'Application veuillez contacter votre fournisseur ou distributeur local (voir www.hyphen-biomed.com).

Changements par rapport à la précédente version.

Les symboles suivants peuvent apparaître dans l'étiquetage du produit :

REF	Référence catalogue	LOT	Désignation du lot	IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>
Rx	Identification numérique < x> du réactif		Lire le mode d'emploi	WHO STD	Code du standard OMS
	Températures limites de conservation		Fabricant		Utilisable jusqu'à YYYY-MM-DD
	Marquage de conformité CE avec le numéro d'identification de l'organisme notifié		Volume de reconstitution	CONTENTS	Contenu
Cx	Identification numérique < x> du contrôle		Consultez les instructions fournies dans le guide d'application de la méthode	CONTAINS	Contient
EXP	Date d'expiration		Suffisant pour < n> tests	UNIT	Unité de mesure
TARGET VALUE	Valeur cible		Maintenir hors de portée de la lumière du soleil et de la chaleur	CALX	Identification numérique < x> du calibrateur
UDI	Identifiant unique du dispositif		Contient du matériel biologique d'origine animale		Contient du sang ou des dérivés de plasma humain
DANGER	Danger		Attention		Marquage de conformité UKCA
	Risque biologique	ACCEPTANCE RANGE	Intervalle d'acceptation		