

16. januar 2018

Vigtig sikkerhedsmeddelelse: *therascreen* KRAS Pyro-kit (24) CE (REF 971460), *therascreen* BRAF Pyro-kit (24) CE (REF 971470), *therascreen* EGFR Pyro-kit (24) CE (REF 971480), *therascreen* GIST RapidScreen Pyro-kit (REF 971510), *therascreen* NRAS Pyro-kit (24) CE (REF 971530), *therascreen* RAS Extension Pyro-kit (REF 971590), PyroMark Gold Q24-reagenser (5 x 24) CE (REF 971802)

Kære bruger af *therascreen* Pyrosequencing

Denne vigtige sikkerhedsmeddelelse skal informere dig om, at vi har identificeret et øget antal tilfælde med ændrede ratios i Pyrogram-peak-mønstrene for *therascreen* Pyrosequencing-analyser. Anvendelse af de produkt-LOTs, der er angivet nedenfor, er forbundet med en forhøjet ugyldigheds- og genanalyseringsfrekvens.

Desuden skaber brugen af de produkt-LOTs, der er anført nedenfor, en forhøjet risiko for falsk A59T-positive resultater for Pyrosequencing-analysen af NRAS codon 59 med *therascreen* RAS Extension Pyro-kittet (REF 971590).

For øvrige mutationer i *therascreen* RAS Extension Pyro-kittet eller andre *therascreen* Pyro-kits er der ingen tegn på øget risiko for sådanne falsk positive resultater.

Ifølge vores undersøgelse er problemet relateret til bestemte LOTs af PyroMark Q24 Gold-reagenser (mat.nr. 1055272) som angivet nedenfor. Disse er indeholdt i flere LOTs af *therascreen* Pyro Buffers and Reagents-boksen (mat.nr. 1063948), der følger med de CE-mærkede IVD *therascreen* Pyro-kits som angivet i overskriften ovenfor. Alle LOTs af produkterne blev sendt i handelen i overensstemmelse med kvalitetssikringspecifikationerne.

Ifølge vores optegnelser har I modtaget mindst ét kit af de berørte produkt-LOTs.

Oversigt over berørte materialer:

Materiale	LOT	Indeholdt i	LOTs
PyroMark Gold Q24-Reagents (mat.nr. 1055272)	157010641	<i>therascreen</i> Pyro Buffers and Reagents (mat.nr. 1063948)	157013230, 157013013
	157025615		157027507
	157027017		157028499, 157028495, 157030047
	157030977		157035803, 157033230

Beskrivelse af problem

I Pyrosequencing-analyser udført med det berørte materiale er ratio mellem peak-højde for dATP-peaks i Pyrograms kunstigt forøget, mens peak-højden for dGTP kan være reduceret i parallelanalyser. Dette kan resultere i et ændret ratio mellem peak-højder og følgelig medføre en ukorrekt bestemmelse af allelmutationsfrekvenser. Hvis den fastslåede allelmutationsfrekvens overstiger detektionsgrænsen (LOD), kan dette medføre en fejlagtig manuel generering eller af Pyrosequencing-softwaren automatiseret generering af de tilsvarende "potentielle lavniveaumutationer" eller i nogle tilfælde af en "mutation". Fejlen kan desuden påvirke kvalitetsscoren via de tilsvarende algoritmer i Pyrosequencing-softwaren. Fejlen påvirker uafhængigt vildtypekontroller (WT) og ukendte prøver. For alle analyser undtagen NRAS59 medfører dette, så vidt vi ved, ikke nogen potentielt øget frekvens af falsk positive resultater ved vurdering af Pyrosequencing-resultater i overensstemmelse med den tilhørende brugsanvisning. For alle analyser kan der imidlertid forekomme et øget behov for genanalyse i disse tilfælde.

For resultater, der viser "mutation" af NRAS codon 59-mutationer (A59T) i berørte LOTS: Sandsynligheden for at generere en mutation A59T med allelmutationsfrekvenser under 15% øges, mens WT-kontrollen er gyldig (ingen mutation detekteret), og kvalitetsscoren er ikke forringet.

Handlinger, som kunden/brugeren skal foretage:

- Sørg for, at de tilsvarende analyse-plugin-rapporter til automatiseret resultatfortolkning anvendes. Disse plugins giver også eksempler på Pyrograms for at lette identificering af afvigelse i peak-mønstret. De seneste plugins kan hentes direkte på QIAGEN-websitet (<https://www.qiagen.com/>) på de relaterede produktsider ved at gå ind på fanen "Product Resources" (Produktressourcer) i afsnittet "Analysis Software" (Analysesoftware).
- **Hvis I har resterende lagerbeholdning af de berørte LOTS**, må I ikke anvende dem længere. Kontakt vores tekniske service for gratis erstatning af jeres resterende LOTS af Pyromark Gold-reagenser. Angiv LOT-nr. for Pyromark Gold samt REF-nr. og kit-navn for *therascreen*-kittet. I bedes også medsende et eksempel på en pyro-analysefil med ukendte prøver og WT-kontroller mærket i overensstemmelse hermed.
- **Hvis I har anvendt de berørte LOTS**, anbefaler vi på det kraftigste, at I gennemgår resultaterne for de pågældende analyser. For at identificere problemet med det ændrede peak-ratio i jeres Pyrosequencing-analyser skal I anvende de følgende kriterier:
 - Et højere antal af WT-kontrol-DNA-prøver over detektionsgrænsen end normalt, hvilket resulterer i potentiel lavniveaumutation eller mutation, er en indikation af fejlen.

- Et højere antal prøver end normalt, der er markeret med vurderingsmarkører for nedsat kvalitet, såsom "check" (kontrollér) eller "failed" (mislykket) i overensstemmelse med softwarens automatiske scoringsalgoritme, er en indikation af fejlen.
- Genereringer af en detekteringsfrekvens over gennemsnittet for "potentiel lavniveaumutation" eller "mutation" for ukendte prøver sammenlignet med den naturlige prævalens af denne mutation ved den kræftsygdom og etnicitet, der undersøges. Den naturlige prævalens af nogle mutationer analyseret med Pyrosequencing-analyser kan ligge under 5%. Enhver forøget frekvens af mutationsgenereringer for sådanne sjældne varianter (såsom genereringer i løbet af en kort periode) kan være et tegn på problemet.
- Generering af adskillige (2 eller flere) "mutationer" eller "potentielle lavniveaumutationer" i forskellige kodoner af samme gen fra samme prøve kan være en indikation af problemet.

Hvis I identificerer problemet ved hjælp af et eller flere af ovenstående kriterier, anbefaler vi på det kraftigste en reevaluering af de berørte Pyrosequencing-resultater. Følg nøje proceduren for fortolkning af analyseresultaterne som beskrevet i de tilsvarende brugsanvisninger til *therascreen* Pyro-kittene, og vær opmærksom på nedenstående observationer og tilsvarende handlinger:

Reevaluering	Observation	Handlinger for prøver med en genereret A59T-mutation under 15% mutationsfrekvens i NRAS59	Handling for alle andre <i>therascreen</i> -analyser
1. Reevaluering af WT-kontroller uafhængigt af mutationsresultatet for en ukendt prøve	Detekteret mutationsfrekvens for et hvilket som helst WT-kontrol-DNA i en analyse er over detektionsgrænsen. Dette resulterer i generering af en potentiel lavniveaumutation eller mutation for denne WT-kontrol.	Ifølge brugsanvisningen er kørslen ugyldig for denne analyse. Ved eventuel genanalyse bedes I anvende de udskiftede PyroMark Q24 Gold-reagens-LOTS.	Ifølge brugsanvisningen er kørslen ugyldig for denne analyse. Ved eventuel genanalyse bedes I anvende de udskiftede PyroMark Q24 Gold-reagens-LOTS.
2. Reevaluering af ukendte prøver med allelmutationsfrekvenser mellem detektionsgrænsen og 15% mutationsfrekvens, men med gyldige WT-kontrolresultater	1) Målte spidser i Pyrogram svarer ikke til højden af søjlerne i histogrammet, og dette ikke kan forklares med sjældne eller uventede mutationer. Hvis I anvender de automatiske rapport-plugins, kan I sammenligne hvert enkelt Pyrogram med et Pyrogram-eksempel for at identificere sådanne afvigelser. 2) En øget baggrund for en mutation, der er detekteret ved allelfrekvenser for WT-kontrol-DNA mellem Limit of Blank (LOB) og	Overvej, om der kan være øget mulighed for falsk positive resultater. Bekræft alle positive A59T-resultater med "mutation" og "potentiel lavniveaumutation" under 15% allelfrekvens, og for hvilke mindst én af observationerne finder anvendelse ved genanalyse med udskiftede Pyromark Gold-reagens-LOTS. Hvis genanalyse ikke er mulig, skal I vurdere hvert tilfælde enkeltvis.	Hvis analysen er foretaget i overensstemmelse med brugsanvisningen, er der ikke behov for bekræftelse med yderligere genanalyse.

	detektionsgrænsen som angivet i håndbogen for denne mutation.		
--	---	--	--

- Gennemgå denne meddelelse med jeres laboratorieleder/cheflæge
- VIGTIGT: Denne meddelelse bedes videresendt til alle personer og afdelinger i jeres organisation, der anvender de ovenfor nævnte kit. Hvis du ikke er slutbrugeren, skal du videregive denne meddelelse til produktslutbrugeren. Handelspartnere skal videresende denne meddelelse til deres kunder
- Bortskaf det berørte produkt i overensstemmelse med de nationale og lokale sikkerheds- og miljøbestemmelser.
- Udfyld den kvittering for modtagelse, som er vedlagt dette brev
- Handelspartnere:
 - Ophør distribution af de produkter, der er anført i denne meddelelse
 - Videresend denne meddelelse til jeres kunder
 - Følg op på kvitteringsformularerne fra jeres kunder.

Udfyldelse af kvitteringen for modtagelse

For at sikre at alle berørte brugere bliver underrettet, og i henhold til gældende nationale lovbestemmelser, er vi forpligtet til at give myndighederne bevis for, at vi har underrettet de relevante virksomheder i branchen. I bedes derfor udfylde og underskrive den vedlagte formular for kvittering for modtagelse senest den 29. januar 2018 og sende den via e-mail til: quality.communications@qiagen.com.

Handlinger, der er iværksat internt i QIAGEN

Det resterende lager af det berørte materiale er blevet blokeret i alle QIAGEN-lagerbygninger. Som øjeblikkelig korrigerende handling er der vedlagt en ekstra kvalitetskontroltest i alle PyroMark Gold-reagens-LOTS. Årsagen til problemet undersøges i øjeblikket.

Vi beklager den ulejlighed, dette måtte medføre, og takker på forhånd for jeres forståelse og samarbejde.

Hvis I har spørgsmål, kan I kontakte QIAGENS lokale tekniske serviceafdeling.

I kan finde kontaktoplysninger på de følgende websider:

QIAGENs tilknyttede selskaber:

<https://www.qiagen.com/about-us/contact/global-contacts/subsidiaries/>

QIAGENs handelspartnere og importører:

<https://www.qiagen.com/about-us/contact/global-contacts/distributors-and-importers/>

Med venlig hilsen

QIAGEN

Vigtig sikkerhedsmeddelelse: *therascreen* KRAS Pyro-kit (24) CE (REF 971460), *therascreen* BRAF Pyro-kit (24) CE (REF 971470), *therascreen* EGFR Pyro-kit (24) CE (REF 971480), *therascreen* GIST RapidScreen Pyro-kit (REF 971510), *therascreen* NRAS Pyro-kit (24) CE (REF 971530), *therascreen* RAS Extension Pyro-kit (REF 971590), PyroMark Gold Q24-reagenser (5 x 24) CE (REF 971802)

Kvitteringsformular

(Udfyld formularen ved brug af blokbogstaver, og angiv med et "X", at du har fulgt hver enkelt instruktion)

Vi har foretaget de nødvendige handlinger som angivet i denne meddelelse:

- Vi har ikke anvendt det resterende lager af de berørte LOTs.
- Hvis vi har anvendt de berørte LOTs, foretog vi en gennemgang af resultaterne for de pågældende analyser.
- Vi overvejede en genanalyse af A59T-mutationsprøver med mutationsfrekvenser under 15%.
- Vi har gennemgået denne meddelelse med vores laboratorieleder/lægeleder.
- Oplysningerne er blevet videresendt til alle personer og afdelinger i vores organisation, der anvender disse produkter.
- Vi har bortskaffet det berørte produkt i overensstemmelse med nationale og lokale sikkerheds- og miljøbestemmelser.
- Handelspartnere: Vi har ophørt distribution af de berørte produkter. Disse oplysninger er blevet videresendt til vores kunder/partnere. Vi har fulgt op på kvitteringsformularerne fra vores kunder.

Laboratoriets navn:	
Adresse:	
Kontaktnavn:	Titel:
E-mailadresse:	Telefonnummer:
Underskrift:	Dato: