

16 de janeiro de 2018

Aviso Urgente de Segurança: *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 Reagents (5 x 24) CE (REF 971802)

Prezado cliente do *therascreen* Pyrosequencing,

O objetivo deste aviso urgente de segurança é informá-lo de que identificamos um aumento no número de casos com razões alteradas nos padrões de pico de pirograma dos ensaios do *therascreen* Pyrosequencing. O uso dos LOTES de produtos indicados abaixo está associado a uma taxa elevada de invalidade e reteste.

Além disso, o uso dos LOTES de produtos indicados abaixo gera também um risco elevado de resultados falsos positivos para o A59T na análise de pirosequenciamento do códon 59 do NRAS com o Kit *therascreen* RAS Extension Pyro (REF 971590).

Para outras mutações no Kit *therascreen* RAS Extension Pyro ou em outros kits *therascreen* Pyro, não há evidência de aumento de risco desses resultados falsos positivos.

De acordo com nossa investigação, o problema está relacionado a determinados LOTES dos reagentes PyroMark Q24 Gold (Nº Mat. 1055272), como indicado abaixo. Eles estão presentes em vários LOTES da caixa de tampões e reagentes *therascreen* Pyro (Nº Mat. 1063948) fornecida com os kits IVD *therascreen* Pyro com marcação CE, como indicado no cabeçalho acima. Todos os LOTES de produtos foram liberados de acordo as especificações do controle de qualidade.

De acordo com nossos registros, você recebeu pelo menos um kit dos LOTES de produtos afetados.

Visão geral do material afetado:

Material	LOTE	Contido em	LOTES
PyroMark Gold Q24 Reagents (Mat. No. 1055272)	157010641	<i>therascreen</i> Pyro Buffers and Reagents (Mat. No. 1063948)	157013230, 157013013
	157025615		157027507
	157027017		157028499, 157028495, 157030047
	157030977		157035803, 157033230

Descrição do problema

Nos ensaios de pirosequenciamento realizados com o material afetado, a razão da altura dos picos de dATP nos pirogramas aumenta artificialmente, enquanto, paralelamente, a altura do pico de dGTP pode diminuir. Isso pode resultar na alteração da razão das alturas dos picos e, conseqüentemente, levar a uma determinação incorreta das frequências de mutação de alelos. Se a frequência determinada de mutação do alelo ultrapassar o limite de detecção (limit of detection, LOD), isso pode causar uma notificação manual ou automática incorreta de "potential low level mutations" (possíveis mutações de baixo nível) correspondentes ou, em alguns casos, de "mutation" (mutação) por parte do software de pirosequenciamento. O erro pode influenciar também na pontuação de qualidade pelos algoritmos correspondentes do software de pirosequenciamento. O erro afeta, de maneira independente, controles de tipo selvagem (wild type, WT) e amostras desconhecidas. Para todos os ensaios, com exceção do NRAS59, isso não leva, até onde sabemos, a um possível aumento na taxa de falsos positivos na avaliação dos resultados de pirosequenciamento, de acordo com as instruções de uso correspondentes. No entanto, para todos os ensaios, pode ocorrer um aumento na necessidade de reteste nesses casos.

Para resultados de "mutation" das mutações do códon 59 do NRAS (A59T) nos LOTES afetados: A probabilidade de notificação de uma mutação A59T com frequências de mutação de alelo abaixo de 15% aumenta, enquanto o controle WT permanece válido (nenhuma mutação detectada), e a pontuação de qualidade não é comprometida.

Medidas a serem tomadas pelo cliente/usuário

- Utilize os relatórios Plug-in do ensaio correspondente para a interpretação automática de resultados. Esses Plug-ins também fornecem exemplos de pirogramas para facilitar a identificação de desvios no padrão de picos. É possível acessar Plug-ins atualizados diretamente no site corporativo da QIAGEN (<https://www.qiagen.com/>) nas páginas dos produtos relacionados. Para isso, acesse a guia "Product Resources" (Recursos dos produtos), na seção "Analysis Software" (Software de análise).
- **Caso tenha estoques remanescentes dos LOTES afetados**, não os utilize mais. Entre em contato com a assistência técnica para obter uma substituição gratuita dos LOTES remanescentes dos reagentes Pyromark Gold. Informe o número do LOTE do Pyromark Gold, além do número de referência e o nome do kit *therascreen*. Forneça também um arquivo de exemplo de ensaio de pirosequenciamento com amostras desconhecidas e controles WT corretamente identificadas.
- **Caso tenha usado os LOTES afetados**, recomendamos uma revisão dos resultados correspondentes. Para identificar o problema da razão alterada dos picos em seus ensaios de pirosequenciamento, use os critérios a seguir:

- Um número maior do que o normal de amostras com DNA de controle WT, acima do LOD, resultando numa possível mutação de baixo nível, é uma indicação do erro.
- Um número maior do que o normal de amostras com uma indicação de avaliação de qualidade comprometida, como "check" (verificar) ou "failed" (reprovado), de acordo com o algoritmo de pontuação automática do software, é uma indicação do erro.
- Uma frequência de detecção maior do que a média de notificações de "potential low-level mutation" ou "mutation" para amostras desconhecidas, em comparação com a prevalência natural dessa mutação para o câncer e a etnia investigados. A prevalência natural de algumas mutações analisadas pelos ensaios de pirosequenciamento pode ser de menos de 5%. Qualquer aumento na frequência de notificações de mutação para essas variantes raras (p. ex., várias notificações desse tipo em um curto período de tempo) pode ser um indicador do erro.
- A notificação de várias (2 ou mais) "mutations" ou "potential low-level mutations" em códons diferentes do mesmo gene e da mesma amostra pode ser um indicador do erro.

Caso o problema seja identificado através de um ou vários dos critérios acima, recomendamos a reavaliação dos resultados de pirosequenciamento afetados. Siga rigorosamente a interpretação dos resultados das análises conforme descrito nas instruções de uso correspondentes dos kits *therascreen* Pyro e preste atenção às observações e medidas correspondentes abaixo:

Reavaliação	Observação	Medida para amostras com uma notificação de mutação A59T abaixo da frequência de mutação de 15% no NRAS59	Medida para os demais ensaios <i>therascreen</i>
1. Reavaliação dos controles WT, independentemente do resultado da mutação de uma amostra desconhecida	A frequência de mutação detectada para qualquer DNA de controle WT em um ensaio está acima do LOD. Isso resulta em uma notificação de possível mutação de baixo nível ou mutação para esse controle WT.	De acordo com as instruções de uso, o ensaio realizado é inválido para esse ensaio. Em um possível reteste, use os LOTES substituídos dos reagentes Pyromark Q24 Gold.	De acordo com as instruções de uso, o ensaio realizado é inválido para esse ensaio. Em um possível reteste, use os LOTES substituídos dos reagentes Pyromark Q24 Gold.
2. Reavaliação de amostras desconhecidas com frequências de mutação de alelos entre o LOD e uma frequência de mutação de 15%, mas com resultados válidos do controle WT	1) Os picos medidos no pirograma não correspondem à altura das barras do histograma e não podem ser explicados por mutações raras ou inesperadas. Se estiver usando os Plug-ins de relatórios automáticos, você pode comparar cada pirograma individual com um pirograma de exemplo para identificar esses	Considere uma maior possibilidade de resultados falsos positivos. Confirme todos os resultados positivos de "mutation" e "potential low-level mutation" de A59T abaixo da frequência de alelos de 15% e para os quais se aplica pelo menos uma das observações repetindo o teste com os LOTES substituídos dos reagentes	Se a análise for feita de acordo com as instruções de uso, não é necessário repetir o teste para confirmação.

	desvios. 2) Um aumento no histórico de uma mutação detectado pelas frequências de alelos do DNA de controle WT entre o limite de branco (LOB) e o LOD, como indicado no manual dessa mutação.	Pyromark Gold. Se não for possível repetir o teste, avalie cada caso individualmente.	
--	--	---	--

- Discuta este aviso com o diretor médico ou do laboratório
- **IMPORTANTE:** Encaminhe estas informações a todos os indivíduos e departamentos dentro da sua organização que utilizam os kits indicados acima. Se não for o usuário final, encaminhe este aviso ao usuário final do produto. Os parceiros comerciais devem encaminhar este aviso a seus clientes
- Descarte o produto afetado de acordo com os regulamentos ambientais e de segurança nacionais e locais
- Preencha a Confirmação de Recebimento anexa a esta carta
- Parceiros comerciais:
 - Interrompa a distribuição dos produtos indicados neste aviso
 - Encaminhe este aviso aos clientes
 - Faça um acompanhamento das Confirmações de Recebimento junto aos clientes

Preenchimento da Confirmação de Recebimento

Para garantir que todos os usuários afetados sejam notificados, e de acordo com as disposições legais, é nossa obrigação fornecer às autoridades uma comprovação da notificação ao mercado. Por isso, preencha e assine o formulário de Confirmação de Recebimento incluso até 29 de janeiro de 2018 e envie-o por e-mail para: quality.communications@qiagen.com.

Medidas implementadas na QIAGEN

O estoque remanescente do material afetado foi bloqueado nos depósitos da QIAGEN. Como medida corretiva imediata, foi incluído um teste de controle de qualidade adicional para todos os LOTES de reagentes Pyromark Gold. A causa principal do problema está sendo investigada no momento.

Lamentamos sinceramente qualquer inconveniente que isso possa causar e agradecemos desde já a sua compreensão e colaboração.

Se tiver qualquer dúvida, entre em contato com o Departamento de Assistência Técnica QIAGEN de sua região.

Para obter informações de contato, acesse as páginas a seguir:

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

Parceiros comerciais e importadores da QIAGEN:

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

Atenciosamente,

QIAGEN

Aviso Urgente de Segurança: *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 Reagents (5 x 24) CE (REF 971802)

Confirmação de Recebimento

(Preencha o formulário usando letras maiúsculas e indique com um "X" que cada instrução foi seguida)

Tomamos as medidas necessárias sugeridas neste aviso:

- Não utilizamos os estoques remanescentes dos LOTES afetados.
- Caso tenhamos usado os LOTES afetados, realizamos uma revisão dos resultados correspondentes.
- Avaliamos a possibilidade de repetir o teste das amostras com a mutação A59T, com frequências de mutação abaixo de 15%.
- Discutimos este aviso com nosso diretor médico ou do laboratório.
- As informações foram encaminhadas a todos os indivíduos e departamentos dentro da nossa organização que usam esses produtos.
- Descartamos o produto afetado de acordo com os regulamentos ambientais e de segurança nacionais e locais.
- Parceiros comerciais: interrompemos a distribuição dos produtos afetados. Essas informações foram encaminhadas aos nossos clientes e parceiros. Fizemos um acompanhamento das Confirmações de Recebimento junto aos nossos clientes.

Nome do laboratório:	
Endereço:	
Nome do contato:	Cargo:
Endereço de e-mail:	Número de telefone:
Assinatura:	Data: