

16 janvier 2018

Avis urgent de sécurité : kit *therascreen* KRAS Pyro (24) CE (RÉF. 971460), kit *therascreen* BRAF Pyro (24) CE (RÉF. 971470), kit *therascreen* EGFR Pyro (24) CE (RÉF. 971480), kit *therascreen* GIST RapidScreen Pyro (RÉF. 971510), kit *therascreen* NRAS Pyro (24) CE (RÉF. 971530), kit *therascreen* RAS Extension Pyro (RÉF. 971590), réactifs PyroMark Gold Q24 (5 x 24) CE (RÉF. 971802)

Cher utilisateur de produits de pyroséquençage *therascreen*,

Le présent avis urgent de sécurité a pour but de vous informer que nous avons identifié un nombre croissant de cas présentant une dégradation des rapports dans les modèles de pic de pyrogramme des analyses de pyroséquençage *therascreen*. L'ANSM a été avertie de cette action corrective. L'utilisation des LOTS de produits indiqués ci-dessous est associée à un taux élevé de non-validité et de réanalyse.

De plus, l'utilisation de ces LOTS de produits engendre également un risque élevé de faux positifs A59T pour l'analyse de pyroséquençage du codon 59 du gène NRAS à l'aide du kit *therascreen* RAS Extension Pyro (RÉF. 971590).

Concernant les autres mutations dans le kit *therascreen* RAS Extension Pyro ou les autres kits *therascreen* Pyro, rien n'indique un risque accru de faux positifs.

D'après notre enquête, le problème concerne certains LOTS de réactifs PyroMark Q24 Gold (n° mat. 1055272) répertoriés ci-dessous. Ceux-ci sont contenus dans plusieurs LOTS de boîtes de tampons et réactifs *therascreen* Pyro (n° mat. 1063948) fournis avec les kits CE-IVD *therascreen* Pyro mentionnés dans l'en-tête ci-dessus. Tous les LOTS de produits ont été commercialisés selon les spécifications de contrôle de la qualité.

D'après nos sources, vous avez reçu au moins un kit des LOTS de produits concernés.

Présentation du matériel concerné :

Matériel	N° de lot	Contenu dans	LOTS
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

Description du problème

Lors de cycles de pyroséquençage exécutés avec le matériel concerné, le rapport de la hauteur de pic de dATP sur les pyrogrammes est artificiellement augmenté tandis qu'en parallèle la hauteur de pic de dGTP peut être diminuée. Cela peut entraîner une dégradation du rapport des hauteurs de pics et, par conséquent, une détermination incorrecte des fréquences de mutation allélique. Si la fréquence de mutation allélique dépasse la limite de détection (limit of detection, LOD), cela peut engendrer un appel manuel ou automatisé erroné des « mutations de faible niveau potentielles » correspondantes ou, dans certains cas, d'une « mutation » par le logiciel de pyroséquençage. En outre, l'erreur peut influencer la notation de qualité générée par les algorithmes correspondants du logiciel de pyroséquençage. Elle affecte indépendamment les témoins de type sauvage (wild type, WT) et les échantillons inconnus. Pour toutes les analyses à l'exception du codon 59 du gène NRAS, à notre connaissance, cela n'engendre pas un taux potentiellement accru de faux positifs lors de l'évaluation des résultats de pyroséquençage conformément au mode d'emploi correspondant. Cependant, pour toutes les analyses, un besoin accru de réanalyse peut survenir dans ces cas.

En ce qui concerne les résultats en termes de « mutation » du codon 59 du gène NRAS (A59T) dans les LOTS concernés : la probabilité d'appeler une mutation A59T à des fréquences alléliques inférieures à 15 % est accrue lorsque le témoin WT est valide (aucune mutation détectée) et la notation de qualité n'est pas dégradée.

Mesures à prendre par le client / l'utilisateur

- Veuillez utiliser les rapports des plug-ins d'analyse correspondants pour assurer une interprétation automatique des résultats. Ces plug-ins fournissent également des exemples de pyrogramme pour faciliter l'identification des écarts dans le modèle de pic. Des plug-ins à jour sont directement disponibles sur le site Web de QIAGEN (<https://www.qiagen.com/>), sur la ou les pages produit correspondantes, en accédant à l'onglet « Product Resources » (Ressources produit), sous la section « Analysis Software » (Logiciels d'analyse).
- **S'il vous reste des stocks des LOTS concernés**, ne les utilisez plus. Veuillez contacter notre service technique pour obtenir le remplacement gratuit des LOTS de réactifs Pyromark Gold restants. Veuillez préciser le numéro de LOT des réactifs Pyromark Gold ainsi que le numéro de référence et le nom du kit *therascreen*. Veuillez également fournir un exemple de fichier de cycle de pyroséquençage avec des échantillons inconnus et des témoins WT étiquetés en conséquence.
- **Si vous avez utilisé les LOTS concernés**, nous vous recommandons vivement de réexaminer les résultats correspondants. Afin d'identifier le problème de dégradation des rapports de pic dans vos cycles de pyroséquençage, veuillez utiliser les critères suivants :

- Un nombre d'échantillons d'ADN de témoin WT supérieurs à la LOD plus élevé que d'habitude et entraînant une mutation de faible niveau potentielle ou une mutation est un symptôme de l'erreur.
- Un nombre d'échantillons ayant obtenu une notation de qualité dégradée telle que « check » (vérification) ou « failed » (échec) selon l'algorithme de notation automatique du logiciel plus élevé que d'habitude est un symptôme de l'erreur.
- Une fréquence de détection des appels de « mutation de faible niveau potentielle » ou de « mutation » supérieure à la moyenne pour des échantillons inconnus par rapport à la prévalence naturelle de cette mutation parmi le type de cancer et l'ethnicité étudiés est un symptôme de l'erreur. La prévalence naturelle de certaines mutations analysées par pyroséquençage peut être inférieure à 5 %. L'augmentation de la fréquence des appels de mutation pour ces variantes rares (par ex., plusieurs appels sur une courte période) peut être un symptôme du problème.
- L'appel de plusieurs (au moins deux) « mutations » ou « mutations de faible niveau potentielles » dans différents codons du même gène, dans le même échantillon, peut être un symptôme du problème.

Si vous identifiez le problème grâce à un ou plusieurs des critères ci-dessus, nous vous recommandons vivement de réévaluer les résultats de pyroséquençage affectés. Veuillez formellement respecter l'interprétation des résultats d'analyse décrite dans le mode d'emploi correspondant des kits *therascreen* Pyro. Prêtez également attention aux observations ci-dessous et aux mesures associées :

Réévaluation	Observation	Mesures à prendre dans le cas d'échantillons associés à un appel de mutation A59T à une fréquence inférieure à 15 % au niveau du codon 59 du gène NRAS	Mesures à prendre dans le cas des autres analyses <i>therascreen</i>
1. Réévaluation des témoins WT indépendamment du résultat en termes de mutation pour un échantillon inconnu	La fréquence de mutation détectée pour l'ADN d'un témoin WT lors d'un cycle est supérieure à la LOD. Cela donne lieu à un appel de mutation de faible niveau potentielle ou de mutation pour ce témoin WT.	Selon le mode d'emploi, le cycle n'est pas valide pour cette analyse. Pour toute nouvelle analyse, veuillez utiliser les LOTS de réactifs PyroMark Q24 Gold Reagents de remplacement.	Selon le mode d'emploi, le cycle n'est pas valide pour cette analyse. Pour toute nouvelle analyse, veuillez utiliser les LOTS de réactifs PyroMark Q24 Gold Reagents de remplacement.
2. Réévaluation d'échantillons inconnus à des fréquences alléliques de mutation comprises entre la LOD et 15 %, mais avec des résultats valides pour ce qui est du témoin WT	1) Les pics mesurés sur le pyrogramme ne concordent pas avec la hauteur des barres d'histogramme et une mutation rare ou inattendue ne permet pas d'expliquer ce phénomène. Si vous utilisez les plug-ins de rapport automatique, vous pouvez comparer	Envisagez un risque accru de faux positif. Confirmez tous les résultats positifs de « mutation » et de « mutation de faible niveau potentielle » A59T à une fréquence allélique inférieure à 15 % et pour lesquels au moins une des observations s'applique en	Si l'analyse a été réalisée conformément au mode d'emploi, aucune autre analyse de confirmation n'est nécessaire.

	chaque pyrogramme à un exemple de pyrogramme pour identifier ces écarts. 2) Contexte accru de mutation détecté par des fréquences alléliques pour l'ADN du témoin WT entre la limite du blanc (LOB) et la LOD, comme indiqué dans le manuel relatif à cette mutation.	procédant à une nouvelle analyse à l'aide des LOTS de réactifs Pyromark Gold de remplacement. S'il est impossible d'effectuer une nouvelle analyse, procédez à une évaluation au cas par cas.	
--	--	---	--

- Étudiez le présent avis avec votre directeur de laboratoire / médical
- **IMPORTANT** : faites suivre ces informations à tous les services et personnes de votre organisation utilisant les kits susmentionnés. Si vous n'êtes pas l'utilisateur final, veuillez faire parvenir le présent avis à l'utilisateur final du produit. Les partenaires commerciaux doivent transmettre le présent avis à leurs clients
- Mettez le produit concerné au rebut conformément à la réglementation locale et nationale en matière de sécurité et d'environnement
- Veuillez remplir l'accusé de réception joint à ce courrier
- Partenaires commerciaux :
 - Cessez la distribution des produits visés par le présent avis
 - Faites parvenir le présent avis à vos clients
 - Assurez le suivi de l'accusé de réception auprès de vos clients

Accusé de réception

Pour nous assurer que tous les utilisateurs concernés sont avertis et conformément aux dispositions légales en vigueur au niveau national, nous sommes tenus de fournir aux autorités une preuve de distribution d'un avis sur le marché. Veuillez remplir et signer le formulaire d'accusé de réception ci-joint et l'envoyer à l'adresse suivante avant le 29 janvier 2018 : quality.communications@qiagen.com.

Mesures mises en œuvre par QIAGEN

Les stocks restants de matériel concerné ont été bloqués dans tous les entrepôts QIAGEN. À titre de mesure corrective immédiate, un test de contrôle de la qualité supplémentaire a été inclus pour tous les LOTS de réactifs PyroMark Gold. La cause profonde du problème fait actuellement l'objet d'une enquête.

Nous vous présentons nos excuses pour la gêne occasionnée et vous remercions d'avance pour votre compréhension et votre coopération.

Si vous avez la moindre question, contactez votre département local de services techniques QIAGEN.

Veuillez consulter les pages Web suivantes pour obtenir les coordonnées :

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

Partenaires commerciaux et importateurs QIAGEN :

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

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

QIAGEN

Avis urgent de sécurité : kit *therascreen* KRAS Pyro (24) CE (RÉF. 971460), kit *therascreen* BRAF Pyro (24) CE (RÉF. 971470), kit *therascreen* EGFR Pyro (24) CE (RÉF. 971480), kit *therascreen* GIST RapidScreen Pyro (RÉF. 971510), kit *therascreen* NRAS Pyro (24) CE (RÉF. 971530), kit *therascreen* RAS Extension Pyro (RÉF. 971590), réactifs PyroMark Gold Q24 (5 x 24) CE (RÉF. 971802)

Accusé de réception

(Veuillez remplir le formulaire en lettres capitales et cocher les cases appropriées pour indiquer que vous avez respecté chaque instruction)

Nous avons pris les mesures nécessaires suggérées dans le présent avis :

- Nous n'avons pas utilisé les LOTS défectueux restants.
- Si nous avons utilisé les LOTS concernés, nous avons réexaminé les résultats correspondants.
- Nous avons envisagé de réanalyser les échantillons de mutation A59T à des fréquences de mutation inférieures à 15 %.
- Nous avons étudié le présent avis avec notre directeur de laboratoire / médical
- Les informations ont été transmises à tous les services et personnes de notre organisation utilisant ces produits.
- Nous avons mis le produit concerné au rebut conformément à la réglementation locale et nationale en matière de sécurité et d'environnement.
- Partenaires commerciaux : nous avons cessé la distribution des produits concernés. Ces informations ont été transmises à nos clients / partenaires. Nous avons assuré le suivi de l'accusé de réception auprès de nos clients.

Nom du laboratoire :	
Adresse :	
Nom du contact :	Fonction :
Adresse e-mail :	Numéro de téléphone :
Signature :	Date :