

Le 12 novembre 2014

Avis urgent de sécurité sur le terrain

Cher client,

Illumina a récemment confirmé l'existence d'une limitation du logiciel MiSeq® Reporter (version 2.2.31) lors de l'utilisation du test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx™ avec le système MiSeqDx. Les suppressions effectuées à certains emplacements génomiques de la région séquencée par le test ne peuvent pas être signalées par le logiciel. Le présent avis décrit les problèmes éventuels, les résultats de notre enquête et les étapes à venir.

Produits concernés

Produits	Numéro du catalogue
Système MiSeqDx	DX-410-1001
Test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx	DX-102-1001

Composants du système concernés

Composant	Version
MiSeq Reporter	2.2.31 (et antérieure)

Récapitulatif et état du problème

Le test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx séquence toutes les régions protéinocodantes et toutes les limites intron/exon du gène CFTR (gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique), et détecte les variants à simple nucléotide ainsi que les insertions et les suppressions d'une longueur inférieure ou égale à 3 paires de bases (pb) effectuées dans ces régions. Référez-vous au Tableau 2 de la notice réf. 15038344, rév. A pour une liste complète des coordonnées génomiques des régions concernées. Nous avons identifié une limitation qui empêche le logiciel de détecter les suppressions effectuées à 29 emplacements génomiques de la région séquencée par le test (Annexe A). Les suppressions effectuées en dehors de ces emplacements génomiques peuvent être détectées normalement. Les insertions (d'une longueur ≤ 3 pb), les variants à simple nucléotide (SNV), deux grosses suppressions spécifiques (CFTRdele2,3 et CFTRdele22,23), ainsi que les régions PolyTG/PolyT ne sont pas concernés par cette limitation.

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

© 2014 Illumina, Inc. Tous droits réservés.

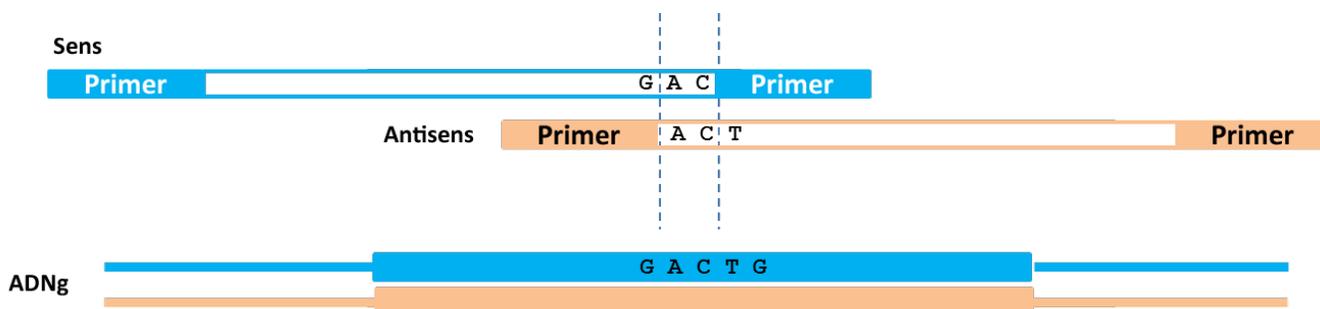
Illumina et MiSeqDx sont des marques de commerce ou des marques déposées d'Illumina, Inc. Les autres marques et noms contenus dans les présentes sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Numéro de suivi : FSN0107

Le paramètre d'appel de variants inclus dans MiSeq Reporter, qui est utilisé pour analyser les résultats de séquençage du test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx, ne parvient pas à détecter les suppressions incluant une base directement adjacente à un primer. Dans la plupart des cas, cette limitation peut être contournée en incluant un amplicon chevauchant dans le protocole de test. Toutefois, lorsque le chevauchement de l'amplicon est d'une longueur inférieure ou égale à 3 bases, les suppressions ≤ 3 pb (en fonction de la longueur de la région de chevauchement) ne sont pas détectées par le logiciel MiSeq Reporter. Les autorités compétentes appropriées ont été averties de ce problème.

La **Figure 1** représente deux amplicons adjacents se chevauchant sur une longueur de deux paires de bases. Dans cet exemple, la suppression de la base **C** (suppression d'une base isolée adjacente au primer de l'amplicon sens) peut être détectée, car la base **C** ne se situe pas à côté du primer de l'amplicon antisens chevauchant. De même, la suppression de la base **A** (suppression d'une base isolée adjacente au primer de l'amplicon antisens) peut être détectée, car la base **A** ne se situe pas à côté du primer de l'amplicon sens chevauchant. Cependant, une suppression de deux ou trois bases de longueur incluant à la fois la base **A** et la base **C** ne sera pas détectée, car les deux bases sont adjacentes au primer des amplicons sens ou antisens.

Figure 1 : Exemple de chevauchement d'amplicons de deux bases de longueur. La région de l'ADN génomique en cours de séquençage est représentée en bas de la figure (les régions en gras représentent la région d'intérêt), avec les primers et les amplicons correspondants utilisés pour séquencer la région représentée en haut.



Plus de 99 % des suppressions de 1 à 3 paires de bases possibles dans les régions du gène CFTR détectées par le test seront détectées et ne sont donc pas concernées par cette limitation. Les régions dans lesquelles les suppressions ne sont pas détectées par le logiciel sont détaillées en **Annexe A**. **Les suppressions incluant toutes les bases situées à ces emplacements génomiques ne seront pas détectées par le logiciel.** Cette défaillance peut générer des faux négatifs : en effet, les suppressions effectuées à ces emplacements ne seront pas signalées dans le rapport final ou dans le fichier d'appel de variants.

Actions requises

Si les résultats d'un patient ont été générés à l'aide du test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx, analysez les résultats afin d'évaluer l'impact de cette limitation. Compte tenu du fait que les suppressions effectuées aux coordonnées génomiques indiquées en **Annexe A** ne seront pas détectées par le test, nous vous recommandons de confirmer les résultats du test portant sur ces régions au moyen d'une méthode de référence éprouvée. Cette évaluation et cette confirmation doivent toutes deux être effectuées sur les échantillons du patient, ainsi que sur les essais de mise en marché ou sur les recherches menées à l'aide de ce test. Conformément à la notice (réf. 15038344_FRA, rév. A), les résultats doivent être interprétés à la lumière des autres tests diagnostiques réalisés, ainsi que des autres symptômes cliniques et des antécédents familiaux du patient. Le test ne doit pas être utilisé en tant que test diagnostique autonome.

Illumina ne distribuera plus aucune trousse de test de séquençage clinique de la fibrose kystique MiSeqDx tant que ce problème ne sera pas résolu ou que la notice du test ne sera pas mise à jour afin de signaler ces limitations.

Étapes suivantes

Illumina est en train d'évaluer les corrections potentielles à apporter au logiciel pour éliminer cette limitation. Nous vous informerons dès qu'un correctif sera disponible.

Pour toute question ou tout problème technique, veuillez communiquer avec votre équipe d'assistance locale ou avec l'assistance technique d'Illumina à l'adresse de courriel techsupport@illumina.com. Pour toute question concernant cette action de terrain, communiquez avec les affaires réglementaires d'Illumina à l'adresse de courriel RA@illumina.com. Nous apprécions à sa juste valeur votre fidélité et regrettons tout inconvénient que ce problème a pu vous occasionner.

Cordialement,



Mya Thomae
Vice-présidente, Affaires réglementaires
Illumina, Inc.

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

© 2014 Illumina, Inc. Tous droits réservés.

Illumina et MiSeqDx sont des marques de commerce ou des marques déposées d'Illumina, Inc. Les autres marques et noms contenus dans les présentes sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Numéro de suivi : FSN0107

ANNEXE A : Liste complète des coordonnées génomiques situées dans la région séquencée par le test de séquençage clinique de la FK, dans lesquelles les suppressions ne peuvent pas être détectées. Toutes les coordonnées font référence au locus hg19 du chromosome 7. Les suppressions incluant la ou les bases indiquées dans la colonne « Emplacements concernés par la limitation » ne seront pas détectées par le test.

Région du gène CFTR	Régions séquencées			Emplacements concernés par la limitation
	Début	Fin	Longueur de la région (pb)	
CFTR_Exon1	117120041	117120211	171	117120041; 117120211
CFTR_Exon2	117144297	117144427	131	Aucun
CFTR_Exon3	117149078	117149206	129	117149091
CFTR_Exon4	117170943	117171178	236	117170953-117170954*; 117171082
CFTR_Exon5	117174320	117174429	110	117174362
CFTR_Exon6	117175292	117175475	184	117175417
CFTR_Exon7	117176597	117176737	141	117176621
CFTR_Exon8	117180144	117180410	267	117180176-117180177*
CFTR_Exon9	117182060	117182172	113	117182126
CFTR_Exon10	117188690	117188887	198	117188771
CFTR_Exon11	117199508	117199719	212	117199544-117199545*; 117199697
CFTR_Exon12	117227783	117227897	115	117227802
CFTR_Intron12	117229516	117229526	11	Aucun
CFTR_Exon13	117230397	117230503	107	Aucun
CFTR_Exon14	117231978	117232721	744	117232106-117232107*; 117232466-117232467*; 117232609
CFTR_Exon15	117234974	117235122	149	Aucun
CFTR_Exon16	117242870	117242927	58	Aucun
CFTR_Exon17	117243576	117243846	271	117243705; 117243843
CFTR_Exon18	117246718	117246817	100	117246751
CFTR_Exon19	117250563	117250733	171	117250688
CFTR_Exon20	117251605	117251872	268	117251788
CFTR_Exon21	117254657	117254777	121	Aucun
CFTR_Exon22	117267566	117267834	269	117267721
CFTR_Intron22	117280010	117280020	11	Aucun
CFTR_Exon23	117282482	117282657	176	117282597
CFTR_Exon24	117292886	117292995	110	117292953
CFTR_Exon25	117304732	117304924	193	117304740-117304741*; 117304869
CFTR_Exon26	117305503	117305628	126	117305518
CFTR_Exon27	117306952	117307262	311	117307178

*Seules les suppressions incluant les deux bases indiquées ici ne seront pas détectées. Par exemple, dans l'exon n° 8, seules les suppressions d'une longueur ≥ 2 pb incluant les bases situées aux coordonnées génomiques 117180176 **et** 117180177 ne seront pas détectées. La suppression d'une base isolée aux coordonnées 117180176 ou 117180177 sera détectée.

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

© 2014 Illumina, Inc. Tous droits réservés.

Illumina et MiSeqDx sont des marques de commerce ou des marques déposées d'Illumina, Inc. Les autres marques et noms contenus dans les présentes sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Numéro de suivi : FSN0107

Le 13 novembre 2014

Avis urgent de sécurité sur le terrain

Cher client,

Illumina a récemment confirmé l'existence d'une limitation du logiciel MiSeq[®] Reporter (version 2.2.31) lors de l'utilisation de la trousse universelle MiSeqDx[®] 1.0 avec le système MiSeqDx[®]. Le logiciel ne peut pas signaler les insertions ou les suppressions effectuées à certains emplacements génomiques spécifiques par rapport au primer. Le présent avis décrit les problèmes éventuels, les résultats de notre enquête et les étapes à venir.

Produits concernés

Produits	Numéro du catalogue
Système MiSeqDx	DX-410-1001
Trousse universelle MiSeqDx 1.0	DX-103-1001

Composants du système concernés

Composant	Version
MiSeq Reporter	2.2.31 (et antérieure)

Récapitulatif et état du problème

La trousse universelle MiSeqDx 1.0 est destinée au séquençage ciblé à l'aide d'un ensemble d'oligonucléotides personnalisés conçus par l'utilisateur, ainsi qu'à la détection de variants nucléotidiques isolés, aux suppressions d'une longueur inférieure ou égale à 3 paires de bases (pb), et à l'insertion de bases isolées. Référez-vous à la notice du produit (réf. 15039608, rév. A) pour plus de précisions.

Le paramètre d'appel de variant inclus dans MiSeq Reporter, qui est utilisé pour analyser les résultats du séquençage effectué à l'aide de la trousse universelle MiSeqDx 1.0, ne parvient pas à détecter les insertions ou les suppressions incluant la base directement adjacente à un primer. Cette limitation peut être contournée en incluant un amplicon chevauchant dans le protocole de test. Toutefois, le logiciel MiSeq Reporter ne détecte pas non plus les suppressions incluant toutes les bases présentes dans une région de chevauchement. En l'absence de chevauchement entre des amplicons adjacents, les insertions ne peuvent pas être détectées. Les insertions et les suppressions effectuées en dehors de ces types d'emplacements peuvent être détectées normalement. Cette limitation n'a aucun impact sur la détection des variants à simple nucléotide. Les autorités compétentes appropriées ont été averties de ce problème.

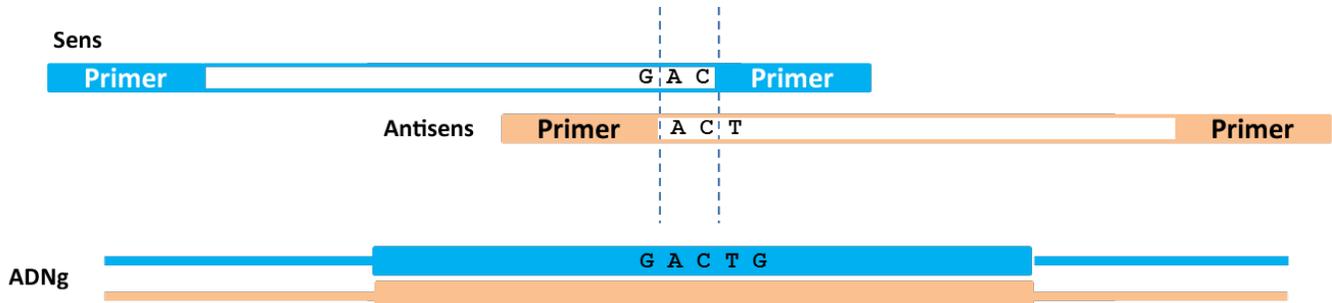
Le **Figure 1** représente deux amplicons adjacents se chevauchant sur une longueur de deux paires de bases. Dans cet exemple, la suppression de la base **C** (suppression d'une base isolée adjacente au primer de l'amplicon sens) peut être détectée, car la base **C** ne se situe pas à côté du primer de l'amplicon antisens chevauchant. De même, la suppression de la base **A** (suppression d'une base isolée adjacente au primer d'un amplicon antisens) peut être détectée, car la base **A** ne se situe pas à côté du primer de l'amplicon sens chevauchant. Cependant, une suppression de deux ou trois bases de longueur incluant à la fois la base **A** et la base **C** ne sera pas être détectée, car cette suppression est adjacente aux primers des amplicons sens et antisens.

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

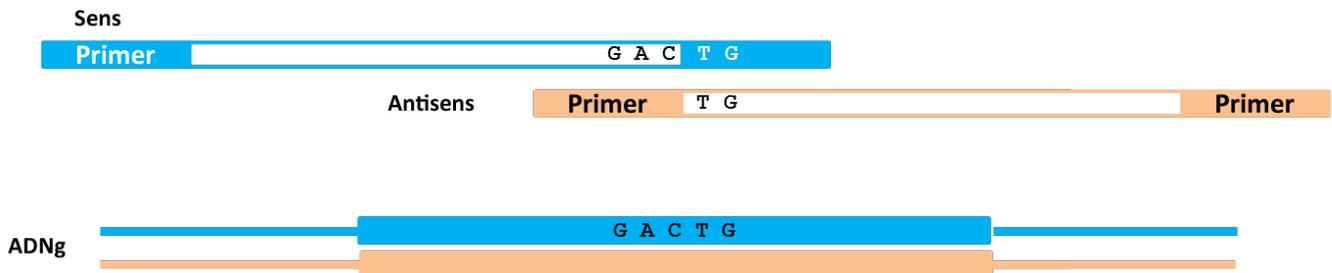
Numéro de suivi : FSN0108

Figure 1 Exemple de chevauchement d'amplicons de deux bases de longueur.



Dans l'exemple de la **Figure 1**, les insertions peuvent être détectées à n'importe quel emplacement. L'amplicon antisens peut détecter une insertion entre le primer de l'amplicon sens et la base **C**. De même, l'amplicon sens peut détecter une insertion entre le primer de l'amplicon antisens et la base **A**. La **Figure 2** fournit un exemple d'amplicons adjacents non chevauchants. Dans ce cas, une insertion entre la base **C** et la base **T** ne sera pas détectée.

Figure 2 Exemple d'amplicons non chevauchants.



En résumé

- Les suppressions ou les insertions ne peuvent pas être détectées lorsqu'elles incluent la base directement adjacente au primer et qu'il n'y a aucun amplicon chevauchant.
- Les suppressions incluant toutes les bases situées dans la région de chevauchement des amplicons adjacents ne seront pas détectées.
- Les insertions effectuées entre les primers d'amplicons adjacents non chevauchants ne seront pas détectées.



Illumina, Inc.
5200 Illumina Way
San Diego, CA 92122, États-Unis
Tél. + (1) 858 202 4500
Télec. + (1) 858 202 4545
www.illumina.com

Actions requises

Si les résultats du patient ont été générés à l'aide d'un test conçu pour être utilisé avec la trousse universelle MiSeqDx 1.0, analysez le protocole et les résultats du test afin d'évaluer l'impact de cette limitation. Nous vous recommandons de confirmer les résultats du test au moyen d'une méthode de référence éprouvée.

Veillez nous retourner le formulaire ci-joint afin de confirmer que vous avez bien reçu le présent avis en prenant soin de documenter l'impact de cette limitation sur vos patients.

Illumina ne distribuera plus aucune trousse universelle MiSeqDx tant que ce problème ne sera résolu ou que la notice du produit ne sera pas mise à jour afin de signaler ces limitations.

Étapes suivantes

Illumina est en train d'évaluer les corrections potentielles à apporter au logiciel pour éliminer cette limitation. Nous vous informerons dès qu'un correctif sera disponible.

Pour toute question ou tout problème technique, veuillez communiquer avec votre équipe d'assistance locale ou avec l'assistance technique d'Illumina à l'adresse de courriel techsupport@illumina.com. Pour toute question concernant cette action de terrain, communiquez avec les affaires réglementaires d'Illumina à l'adresse de courriel RA@illumina.com. Nous apprécions à sa juste valeur votre fidélité et regrettons tout inconvénient que ce problème a pu vous occasionner.

Cordialement,

Mya Thomae
Vice-présidente, Affaires réglementaires
Illumina, Inc.

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

© 2014 Illumina, Inc. Tous droits réservés.

Illumina et MiSeqDx sont des marques de commerce ou des marques déposées d'Illumina, Inc. Les autres marques et noms contenus dans les présentes sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Numéro de suivi : FSN0108



Illumina, Inc.
5200 Illumina Way
San Diego, CA 92122, États-Unis
Tél. + (1) 858 202 4500
Télééc. + (1) 858 202 4545
www.illumina.com

Formulaire de vérification

Cher client,

Veillez remplir le formulaire ci-dessous afin de confirmer que vous avez bien reçu l'avis urgent de sécurité sur le terrain FSN0108. Une fois le formulaire rempli, veuillez nous le retourner par courriel à l'adresse IlluminaQA@illumina.com.

Nom complet :	
Titre :	
Site :	
Avez-vous reçu l'avis urgent de sécurité sur le terrain envoyé par Illumina et vous informant de la mise à disposition d'un correctif pour le logiciel MiSeq Reporter v2.2.31?	OUI : _____ NON : _____
Les résultats du patient ont-ils été générés ou obtenus à l'aide de la trousse universelle MiSeqDx 1.0?	OUI : _____ NON : _____
Si la réponse à la question précédente est OUI, veuillez inscrire vos initiales à côté de la mention CONFIRMÉ afin de nous confirmer que vous procéderez à une analyse du protocole et des résultats du test visant à évaluer l'impact de la limitation décrite, ou cochez S.O. si vous n'êtes pas concerné.	CONFIRMÉ : _____ S.O. : _____
Avez-vous eu connaissance de conséquences indésirables provoquées par les limitations décelées dans le logiciel MiSeq Reporter 2.2.31? Si OUI, veuillez préciser lesquelles et nous les communiquer avec ce formulaire.	OUI : _____ NON : _____

Signature

Date

Assistance technique :
techsupport@illumina.com

Service à la clientèle :
customerservice@illumina.com

Numéro de suivi : FSN0108